

Archives de pédiatrie



Organe officiel de la
Société française de pédiatrie
et de l'Association des
pédiatres de langue française

Congrès national de la Société Française de Pédiatrie

Rouen – Faculté de médecine, 13-16 juin 2007



Organe officiel de la
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PÉDIATRIE
et de
L'ASSOCIATION DES PÉDIATRES DE
LANGUE FRANÇAISE

Archives de
pédiatrie

Volume 14 / n° 6 (2007)



**ELSEVIER
MASSON**

**S
N
M**

*Syndicat National de la Presse Médicale
et des professions de santé*

**Amsterdam • Boston • Jena • London • New York • Oxford •
Paris • Philadelphia • San Diego • St Louis**

Archives de pédiatrie

COMITÉ DE DIRECTION

J.-B. Armengaud, A. Bocquet, B. Chevallier, P. Cochat, M. Dehan, J.-P. Dommergues, D. Gendrel, J. Haddad, D. Matthys, G. Leverger, C. Marguet, J. Marx, J.-P. Montagne, A. Mouzard, L. Pradeaux, J. Sarles, U. Simeoni, D. Sommelet, R. Tabin, C. Turberg-Romain, D. Turck

RÉDACTION

Directeur de la rédaction

M. Dehan, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, BP 405, 92141 Clamart cedex. Tél. : 01 45 37 48 37 ; fax : 01 45 37 49 86 ; e-mail : arch.pediatr@abc.aphp.fr

Rédacteurs en chef

J.-P. Dommergues, hôpital de Bicêtre, 78, rue Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex. Tél. : 01 45 21 31 98 ; fax : 01 45 21 31 89 ; e-mail : jean-paul.dommergues@bct.aphp.fr

J. Sarles, hôpital d'enfants de la Timone, 13005 Marseille. Tél. : 04 91 38 67 43 ; e-mail : jacques.sarles@mail.ap-hm.fr

C. Turberg-Romain, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. Tél. : 01 71 16 51 39 ; e-mail : c.romain@elsevier.fr

Responsables de rubriques

Éditoriaux : F. Beaufils, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19.

Mémoires originaux : J.-P. Dommergues, hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre.

Lettres à la rédaction : G. Leverger, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr. Arnold Netter, 75012 Paris.

Faits cliniques : U. Simeoni, hôpital de la Conception, 149, boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 5.

Mises au point : J. Sarles, hôpital d'enfants de la Timone, 13005 Marseille.

Infomédicament : E. Autret-Leca, hôpital Bretonneau, 37044 Tours cedex 01.

Imagerie : J.P. Montagne, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris.

Des nouvelles de la littérature : M. Odièvre, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart cedex.

Agenda : M. Eliès.

Nouvelles professionnelles : J. Hébrard.

Quoi de neuf en pédiatrie : B. Chabrol, hôpital d'enfants de la Timone, 13005 Marseille.

Pédiatrie au quotidien : C. Turberg-Romain, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. Tél. : 01 71 16 51 39.

- Actualités pharmaceutiques : O. Romain, D. Preud'homme.

- Lu pour le praticien : D. Rosenberg.

COMITÉ DE RÉDACTION DE PÉDIATRIE AU QUOTIDIEN

D. Armengaud, P. Canoui, R. Carjabal, G. Chéron, R. Cimaz, O. Goulet, A. Granier, J. Lavaud, J. Messer, D. Rodriguez, O. Romain, D. Rosenberg, J. Santiago, M. Voyer.

Archives de pédiatrie (ISSN 0929-693X) 2007 (volume 14) Un an ; 12 numéros. France (TTC) : 331 euros. Voir tarifs complets sur la page d'abonnement insérée dans ce numéro.

Adresser commande et paiement à Elsevier Masson SAS, Service Abonnements, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex : paiement par chèque, carte de crédit (CB, MasterCard, EuroCard ou Visa : indiquer le n°, la date d'expiration de la carte, le cryptogramme et signer) ou par virement : CCP Paris n° 30041 00001 1904540 H 020/70.

Les abonnements sont mis en service dans un délai de 4 semaines après réception du paiement. Ils partent du premier numéro de l'année. Les numéros de l'année et les volumes antérieurs doivent être commandés à l'éditeur. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai maximal de 6 mois après la parution. Expédition par voie aérienne incluse.

Responsable de production éditoriale – Karine Faucher. Tél. : (33) 01 71 16 54 37. Fax : (33) 01 71 16 51 66. E-mail : k.faucher@elsevier.fr

Secrétaire général de rédaction – Willie van Berkum.

Régie publicitaire – Véronique Blaise. Tél. : (33) 01 71 16 51 05. Fax : (33) 01 71 16 51 51. E-mail : v.blaise@elsevier.com

Abonnements – Tél. : (33) 01 71 16 55 55. Fax : (33) 01 71 16 55 88. E-mail : abt1@elsevier.fr

Éditeur – Annette Doré

Directeur de la publication – Daniel Rodriguez

Informations à l'attention des auteurs

Pour toute question relative à la soumission des articles (y compris la soumission électronique le cas échéant), les auteurs peuvent consulter le portail « Author Gateway » (<http://authors.elsevier.com>). Ce portail, en langue anglaise, permet aussi de suivre l'évolution des articles acceptés (envoi d'alertes par e-mail aux auteurs à chaque changement de statut de leur article), fournit des informations sur l'iconographie, les copyrights, propose une « FAQ » (Foire aux questions) et plus encore. Pour toute question survenant après acceptation d'un article, notamment en ce qui concerne les épreuves, les contacts sont indiqués dès l'enregistrement de l'article pour publication.

Les modalités d'abonnement, les recommandations aux auteurs, les sommaires de chaque numéro ainsi que les résumés des articles publiés dans cette revue sont disponibles sur le site internet de la Société française de pédiatrie : www.SFPediatrie.com et sur le site d'Elsevier Masson SAS : <http://france.elsevier.com>

Imprimé en France par Jouve, 1, rue du Dr-Sauvé, 53101 Mayenne. CPPAP : 0107 T 81124
Dépôt légal à parution

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Société par actions simplifiée au capital de 675 376 €

RCS Nanterre B 542 037 031

Siège social : 62, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux

Actionnaire : Elsevier Hodding France

Cette publication et son contenu sont protégés par le copyright de Elsevier Masson SAS, et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation :

Photocopies

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

Supports dérivés

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les compilations et les traductions.

Saisie électronique

L'autorisation de l'éditeur est requise pour saisir de façon électronique tout élément contenu dans la présente publication, y compris tout ou partie d'un article. Prière de prendre contact avec l'éditeur. À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

Les instructions aux auteurs sont publiées dans le deuxième numéro de l'année. Vous pouvez aussi accéder à ces instructions en vous rendant sur le site <http://france.elsevier.com>

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Congrès de la Société Française de Pédiatrie
Du 13 au 16 juin 2007, Faculté de Médecine de Rouen

Sous le Haut Patronage de :

Mr le Ministre de la Santé et des Solidarités

Avec la participation de :

Monsieur Pierre Albertini, Maire de Rouen

Monsieur le Professeur Christian Thuillez, Doyen de la Faculté de Médecine

Monsieur Christian Paire, Directeur Général du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

Madame le Professeur Danièle Dehesdin, Présidente de la Commission Médicale d'Etablissement du Centre Hospitalier Universitaire de Rouen

Comité local d'organisation :

Eric Mallet, Président

Olivier Mouterde, Responsable du programme scientifique

Christophe Marguet, Président de la Commission Scientifique de la SFP

et Gilbert Landthaler, Françoise Broux, Rosa Vargas-Poussou, Laure Couderc, Marc Lubrano, Martine Grall-Lerosey, Bruno Bachy, Agnès Liard, Saad Abuamara, Stéphane Marret, Véronique Brossard, Didier Pinquier, Thierry Blanc, Vincent Laudenbach, Françoise Philippe, Dagmara Feray, Claudine Lecointre, Jean-Paul Marie, Thierry Frebourg, Valérie Drouin, Alice Goldenberg, Pascal Delmon, Stéphane Dominique, Joël Ladner, Nathalie Rives, Jean-Pierre Vannier, Soumeya Bekri, Isabelle Durand, Nadine David, Catherine Vanhulle, Priscille Gerardin, Pascale Saugier-Weber, Pierre Czernichow, Xavier Balguerie, Aude Marie-Cardine, Patrick Le Dosseur, Dominique Parain, Joël Lechevallier, Hubert Vaudry

Membres du comité scientifique national du congrès de Rouen, et leurs sociétés ou groupes d'appartenance :

Société Française de Pédiatrie

Christophe Marguet, Président de la Commission Scientifique, et les membres du bureau

ACTIV – Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne : *Robert Cohen, O. Romain*

AFOP – Association Française d'ORL Pédiatrique : *Patrick Froelich*

AFPA – Association Française de Pédiatrie Ambulatoire : *Remy Assathiany, Jean-Michel Thiron, Alain Bocquet*

AJP – Association des Juniors en Pédiatrie : *Lisa Giovannini, Marie Goulet*

Archives de pédiatrie : *Catherine Romain, Michel Dehan*

Comité d'Interface INSERM/SFP : *Gérard Pons*

Comité de Nutrition : *Christophe Dupont, Dominique Turck*

Commission Douleur, Soins Palliatifs, Soins de Support : *Agnès Suc, Elisabeth Fournier-Charrière*

Commission de Santé Publique et de Pédiatrie Sociale : *Odile Kremp, Michel Roussey, Jacques Cheymol*

Commission Sport et Santé de l'Enfant : *Jean François Duhamel, Marie-Carol Paruit*

Filiale de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale de la Société Française de Cardiologie : *Christian Rey, Alain Chantepie*

GEM – Groupe Enfant et Médicament : *Jean-Marc Treluyer*

GEMCP – Groupe d'Etude du Métabolisme du Calcium en Pédiatrie : *Michèle Garabedian, Eric Mallet*

GFHGNP – Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques : *Emmanuel Jacquemin, Patrick Tounian, Olivier Mouterde*

GFRUP – Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques : *Gérard Cheron, Olivier Brissaud*

GGP – Groupe des Généticiens Pédiatres : *Didier Lacombe, Patrick Edery, Stanislas Lyonnet*

GPG – Groupe de Pédiatrie Générale : *Bertrand Chevallier, Philippe Babe*

GPIP – Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique : *Emmanuel Grimprel*

Groupe de Pédiatrie Tropicale : *Dominique Gendrel*

PDM – Pédiatres du monde : *François Vié Le Sage, Catherine Salinier, Jean-Michel Thiron*

SFCE – Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent : *Danièle Sommelet*

SFCP – Société Française de Chirurgie Pédiatrique : *Georges Audry, Bruno Bachy*

SFEDP – Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique : *Régis Coutant, Maïthé Tauber*

SFEIM – Société Française pour l'étude des Erreurs Innées du Métabolisme : *Guy Touati*

SFIPF – Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Fœtale : *Patrick Le Dosseur*

SFN - Société Française de Néonatalogie : *Umberto Simeoni, Jean-Bernard Gouyon*

SHIP – Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique : *Brigitte Bader-Meunier*

SFNP – Société Française de Neurologie Pédiatrique : *Brigitte Chabrol, Dominique Parain*

SFOP – Société Française d'Odontologie Pédiatrique : *Louis-Frédéric Jacquelin, Marie-Cécile Manière*

Société Française de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent : *Priscille Gerardin*

SFRP – Société Francophone de Recherche en Pédiatrie : *Capucine Picard*

SFSA – Société Française de Santé de l'Adolescent : *Sophie Lemerle, Bernard Boudailliez*

SNP – Société de Néphrologie Pédiatrique : *Remi Salomon, Albert Bensman,*

SOFOP – Société Française d'Orthopédie Pédiatrique : *Joël Lechevallier*

SOFREMIP – Société Francophone pour la Rhumatologie et les Maladies Inflammatoires en Pédiatrie : *Isabelle Koné-Paut*

SP2A – Société Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie : *Christophe Marguet*



ELSEVIER
MASSON

Vol. 14, n° 6, Juin 2007

SOMMAIRE

Archives de
pédiatrie

<http://france.elsevier.com/direct/ARCPED/>

Cité/indexé dans : BIOSIS/Biological Abstracts ; Current Contents/Clinical Medicine ; EMBASE/Excerpta Medica ; MEDLINE/Index Medicus ; PASCAL/INIST-CNRS ; Science Citation Index ; SciSearch ; SIIC databases

Table ronde : L'enfant en développement : rôle de la plasticité cérébrale (SFNP)

Plasticité cérébrale chez le prématuré <i>S. Marret</i>	519
Plasticité postlésionnelle après lésion cérébrale traumatique <i>V. Degos et P. Gressens</i>	522

Table ronde : Tests de diagnostics rapides en pathologie infectieuse pédiatrique aux urgences et en ville (GPIP, ACTIV)

Évaluation des performances des tests de diagnostic rapide <i>A. Martinot, M. Aurel et F. Dubos</i>	524
Utilisation des tests de dépistage rapide du streptocoque A dans les infections inhabituelles à streptocoque du groupe A <i>R. Cohen et A. Wollner</i>	527
Procalcitonine semi-quantitative aux urgences pédiatriques <i>M. Chalumeau, S. Leroy, D. Gendrel, G. Bréart, F. Moulin et F. Dubos</i>	529
Les tests de diagnostic rapide de la grippe : quel intérêt aux urgences et en pédiatrie de ville ? <i>F. de La Rocque, F. Thollot, R. Touitou et R. Cohen</i>	532

Table ronde : Les risques du sport chez l'enfant (Sport)

Retentissement hormonal du sport chez la jeune athlète <i>M. Duclos</i>	534
--	-----

Table ronde : Méningocoque : « l'épidémie normande »

Hyperendémie des infections à méningocoque en Seine-Maritime. Évolution de l'épidémiologie liée à la souche B:14: P1.7,16 <i>I. Parent du Châtelet, M.-K. Taha, C. Sesboüé, P. Rouaud, A. Perrocheau et D. Lévy-Bruhl</i>	537
« L'épidémie normande » : le vaccin MenBvac TM <i>D. Floret</i>	541
Prise en charge des infections invasives à méningocoques en DDASS de Seine-Maritime <i>C. Sesboüé</i>	544

Table ronde : Devenir du capital osseux de l'enfant (GEMCP)

Devenir osseux de l'enfant avec résistance à la PTH <i>A. Linglart</i>	546
Devenir de l'os de l'enfant né avec un retard de croissance intra-utérin <i>J.-P. Salles</i>	549

suite page x

SOMMAIRE (suite)

Devenir osseux des patients porteurs de maladies héréditaires du métabolisme <i>F. Feillet</i>	552
Les lésions osseuses après transplantation rénale <i>G. Deschênes et A. Maisin</i>	555
Table ronde : Quel avenir pour les enfants de très faible poids de naissance ? Société française de néonatalogie (FNPN)	
La programmation précoce du risque cardiovasculaire et métabolique : un impact sur les enfants de très faible poids de naissance ? <i>U. Simeoni, F. Boubred, C. Buffat et L. Tauzin</i>	557
Enjeux éthiques de la grande prématurité <i>P.-H. Jarreau</i>	560
Table ronde : Dépistage et prise en charge des troubles du comportement de l'enfant (Pédiatrie sociale)	
Les troubles des conduites chez l'enfant : de quoi s'agit-il ? <i>C. Vidailhet et B. Kabuth</i>	563
Actualité du trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent <i>P. Jeamment</i>	565
Table ronde : Approches pratiques en hépatologie pédiatrique (GFHGPNP, SFEIM)	
Approches diagnostiques et prise en charge des cholestases de l'enfant <i>K. Mention, D. Dobbelaere et F. Gottrand</i>	569
Découverte d'une hépatomégalie <i>P. Labrune, P. Trioche-Eberschweiler, A. Mollet-Boudjemline et V. Gajdos</i>	573
Approche diagnostique et prise en charge des insuffisances hépatocellulaires chez l'enfant <i>P. Broué et E. Mas</i>	576
Coup d'œil sur...	
La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant <i>O. Delalande, M. Fohlen, G. Dorfmueller, C. Bulteau et C. Jalin</i>	579
Acides gras de la série oméga-3 et santé de l'enfant : un engouement sans preuve <i>J. Ghisolfi</i>	583
La voie de signalisation de RAS et ses syndromes (Noonan, LEOPARD, CFC, Costello) <i>A. Verloes et H. Cavé</i>	586
Table ronde : Hormones et cerveau (SFEPD)	
Androgènes et cerveau <i>C. Bouvattier</i>	590
L'ocytocine et le système nerveux central <i>M. Tauber et E. Feigerlova</i>	593

SOMMAIRE (suite)

Table ronde : Effets indésirables à long terme des médicaments (Inserm/SFP)

Effets indésirables neurologiques de la corticothérapie postnatale chez le prématuré <i>O. Baud</i>	596
Effets à long terme des médicaments immunosuppresseurs en transplantation d'organe chez l'enfant <i>C. Monchaud, S. Irtan et E. Jacqz-Aigrain</i>	599
Effets indésirables à long terme des médicaments : comment améliorer la prise en charge ? <i>B. Kassai, J. Bacchetta et le Groupe de travail en pharmacovigilance pédiatrique</i>	603

Table ronde : L'enfant adulte de demain (1) (SHIP, SFEDP, GPG)

La drépanocytose : de l'enfance à l'âge adulte <i>R. Giro et F. Lionnet</i>	605
Devenir à l'âge adulte du nouveau-né atteint de phénylcétonurie <i>V. Abadie</i>	607

Table ronde : Effets indésirables à long terme des médicaments pris chez l'enfant (GEM)

Possible effet à long terme de l'exposition in utero aux antirétroviraux ? <i>S. Blanche</i>	610
Effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse <i>F. Doz</i>	612
Tolérance à long terme des traitements par l'hormone de croissance recombinante <i>J.-C. Carel et J. Coste</i>	615

Table ronde : L'invagination intestinale aiguë (SFCP, GFRUP, GPIIP, ACTIV)

Vaccination rotavirus et invagination intestinale aiguë <i>P. Minodier, G. Noël, P. Blanc, M. Uters, K. Retornaz et J.-M. Garnier</i>	618
Surveillance des invaginations intestinales aiguës en France <i>E. Grimprel</i>	621

Table ronde : La mort subite du nourrisson : actualités (SFP, DGS)

Mort subite du nourrisson : des pistes de recherche aux réalités du terrain <i>P. Monin, E. Raffo, A. Borsa-Dorion, S. Le Tacon et C. Schweitzer</i>	624
Actualités sur les facteurs de risque et de protection de la mort subite du nourrisson <i>M. Roussey, M. Dagorne, G. Defawe, T. Hervé, M. Balençon et A. Venisse</i>	627
Surveillance des morts inattendues des nourrissons de moins de 2 ans <i>J. Bloch et le Comité de pilotage</i>	630
Les nouvelles recommandations pour la prise en charge des morts inattendues du nourrisson <i>E. Briand-Huchet, A. Tursz et C. Revel</i>	633
Mort subite du nourrisson et autopsie virtuelle : la souris peut-elle remplacer le scalpel ? <i>F. Clarot, B. Proust, D. Eurin, E. Vaz et P. Le Dosseur</i>	636

SOMMAIRE (suite)

Table ronde : Aspects relationnels et éthiques en pédiatrie : expériences acquises en oncologie pédiatrique (SFCE)

L'annonce en oncologie pédiatrique <i>F. Méchinaud</i>	640
Essais thérapeutiques en oncologie pédiatrique : le point de vue de l'enfant et de ses parents <i>J.-C. Languille</i>	644
Annouer des risques en oncologie pédiatrique : aspects éthiques et relationnels <i>E. Seigneur et le groupe de réflexion et de recherche au sein de l'Espace éthique APHP : « Parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie »</i>	646

Coup d'œil sur...

Pathologies virales émergentes en pneumologie <i>J. Brouard, A. Vabret, D. Nimal, N. Bach, V. Trippey et F. Freymuth</i>	649
La fièvre de l'enfant au temps des pyrimines <i>I. Koné-Paut, V. Hentgen, S. Guillaume et I. Touitou</i>	652
Conséquences périnatales des addictions <i>C. Lejeune</i>	656

Table ronde : De l'enfant à l'adulte : le passage en quelques exemples (SFSA, SOFREMIP)

Le passage des adolescents diabétiques de la pédiatrie à la médecine pour adultes : être ou ne pas être perdu en transit ? <i>N. Tubiana-Rufi, E. Lahaie, P. Jacquin, C. Guitard-Munnich, J. Houdan et L. du Pasquier</i>	659
Mucoviscidose : le point de vue du médecin d'adultes <i>S. Dominique, K. Pichon, C. Léguillon et B. Masseline</i>	662
La continuité des soins en rhumatologie pédiatrique <i>A.-M. Prieur, C. Deslandre et I. Lemelle</i>	665

Table ronde : Les apports de la génétique dans la compréhension des pathologies pédiatriques (interface Inserm-SFP-SFRP)

Bases génétiques et moléculaires des neurocristopathies <i>H.-C. Etchevers, J. Amiel et S. Lyonnet</i>	668
---	-----

Table ronde : Thrombopénies de l'enfant (SHIP)

Purpura thrombopénique idiopathique aigu : quoi de neuf en 2007 ? <i>P. Lutz</i>	673
Thrombopénies constitutionnelles : orientation diagnostique <i>C. Pondarre</i>	676
Centre de référence des pathologies plaquettaires <i>P. Nurden, M. Dreyfus, R. Favier, C. Négrier, N. Schlégel, P. Sie et A. Nurden</i>	679

SOMMAIRE (suite)

Table ronde : L'enfant précoce en 2007 (GPG)

Mais qui sont vraiment ces enfants surdoués ?

J. Siaud-Facchin 683

À la rencontre des difficultés présentées par les enfants surdoués

S. Tordjman 685

Table ronde : Anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (SFCEP, SNP)

Introduction

A. Bensman 688

Hypoplasie et dysplasie rénale

R. Salomon 689

Prise en charge médicale néonatale d'un enfant ayant une anomalie congénitale du rein et des voies urinaires

T. Ulinski 692

Table ronde : Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée ? (SP2A)

Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée ? Les preuves à l'appui

L. Couderc 694

Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée ? La faute du patient ?

L. Weiss 696

Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée : la faute du médecin ?

D. Siret 699

Table ronde : Cohortes, épidémiologie et recherche en pédiatrie (SFP)

Le projet de cohorte nationale d'enfants : ELFE

H. Léridon 702

Table ronde : Angiomes et angiodyplasies (SCP)

Classification des angiomes

D. Hamel-Teillac 705

Angiomes : indications thérapeutiques

G. Lorette 709

Indications et limites des techniques d'embolisation dans les malformations vasculaires pédiatriques

D. Herbreteau 712

Table ronde : L'enfant à risque de stérilité (SFEDP, GGP, SFCE)

Les troubles de la fertilité dans les affections endocriniennes

C. Pienkowski, F. Lamiche-Lorenzini, A. Cartault, J. Fazal, E. Feigerlovà, F. Lesourd et M. Tauber 715

Table ronde : L'obésité (GFHGNP, Comité Nutrition)

Conséquences à l'âge adulte de l'obésité de l'enfant

P. Tounian 718

SOMMAIRE (suite)

Éducation nutritionnelle et comportement alimentaire : quel résultat ? <i>J.-L. Bresson</i>	721
Troubles du comportement alimentaire et risques ultérieurs d'obésité <i>C. Vidailhet, B. Kabuth et M. Vidailhet</i>	722
Table ronde : La douleur chez l'enfant et l'adolescent (Commission douleur de la SFP)	
Les soins de support en pédiatrie : mythe ou réalité ? <i>C. Schmitt</i>	724
Table ronde : Sédation et analgésie chez l'enfant (GEFRUP)	
Sédation et analgésie chez l'enfant : place de l'anesthésie locorégionale <i>S. Dalmas</i>	726
L'hypnose aux urgences pédiatriques <i>C. Wood et I. Ignace</i>	729
Sédation aux urgences : jusqu'où l'urgentiste peut-il et doit-il aller ? <i>G. Chéron, O. Brissaud, C. Wille et H. Chappuy</i>	732
Table ronde : L'enfant, adulte de demain (2) (GPG)	
Les enfants de l'aide sociale à l'enfance, 20 ans après <i>B. Samson</i>	735
Allergie alimentaire : enfant ou toute la vie ? <i>F. Rancé</i>	738
Passage en médecine adulte des adolescents et jeunes adultes infectés par le VIH en période périnatale <i>I. Funck-Brentano, F. Veber, L. Gailhoustet, J.-P. Viard et S. Blanche</i>	741
Table ronde : L'adoption internationale (PDM)	
Le parcours, les démarches des parents pour adopter un enfant <i>G. Douffet</i>	744
L'accueil dans une société généreuse et une famille bienveillante <i>J.-V. de Monléon</i>	746
Les troubles de l'attachement dans l'adoption <i>J. Cardona</i>	748
Les dérives non éthiques de l'adoption internationale <i>J.-J. Choulot, H. Carbonnier et B. Guérin</i>	750
Communications libres 2007	752
Posters (2007)	766

Les articles ont été rédigés sous la seule responsabilité des auteurs et du conseil scientifique du congrès.

Table ronde : L'enfant en développement : rôle de la plasticité cérébrale (SFNP)

Plasticité cérébrale chez le prématuré

Brain plasticity in preterm infant

S. Marret

*Service de pédiatrie néonatale et réanimation, hôpital Charles-Nicolle, CHU de Rouen, 76031 Rouen cedex, France
Équipe Avenir-Inserm, Physiologie et physiopathologie du développement cérébral, institut de recherche biomédicale,
faculté de médecine et de pharmacie, 76031 Rouen cedex, France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 28 mars 2007

Mots clés : Maturation cérébrale ; Neurone ; Oligodendrocyte ; Synaptogenèse ; Neurotransmetteurs ; Prématurité

Keywords : Neuronal plasticity; Brain growth and development; Neurons; Oligodendrocytes; Neurotransmitters; Infant, premature

Les dernières études épidémiologiques sur les séquelles neurodéveloppementales de la prématurité montrent que celles-ci ne diminuent pas parallèlement aux progrès enregistrés dans la surveillance des grossesses à risque et la prise en charge des prématurés à la naissance [1]. Elles ont permis de mettre en avant que les difficultés cognitives étaient les plus fréquentes parmi les séquelles observées et qu'elles concernent les grands prématurés (nés avant 33 semaines) mais aussi les prématurés plus modérés nés à 33 et 34 semaines (Marret, résultats non publiés).

L'arrêt prématuré de la grossesse chez ces enfants est à l'origine d'une carence d'apport en substrats d'origine maternelle ou placentaire tels que des facteurs de croissance ou des substances hormonales nécessaires au développement cérébral. Sous l'effet d'une modification de son environnement à une période critique du développement, le cerveau va être soumis à diverses influences externes dont certaines pourront avoir des effets délétères. Diverses agressions aiguës ou subaiguës comme une hypoxie-ischémie, une inflammation, un stress, certaines maladies néonatales (sous-nutrition, insuffisance respiratoire chronique, infection nosocomiale) associées aux carences nutritionnelles, hormonales et/ou en facteurs de croissance vont perturber les mécanismes du développement normal voire entraîner au maximum une maladie de la substance blan-

che (leucomalacie périventriculaire ou hémorragie intraparenchymateuse).

1. Définition

La neuroplasticité peut se définir comme la propriété que possède le cerveau, les cellules nerveuses et les réseaux neuronaux qui le constituent de pouvoir modifier leur structure, leur réseau de connectivité et/ou leur mode de fonctionnement en réponse à des changements intrinsèques (facteurs génétiques, lésions) ou extrinsèques (modifications environnementales). Cette malléabilité des structures et des fonctions cérébrales est surtout l'apanage du cerveau en développement et en particulier de celui du nouveau-né prématuré.

2. Aspects anatomiques et histologiques

La deuxième moitié de la gestation est une période critique pour le développement du cerveau. La substance blanche est vulnérable car des phénomènes fondamentaux de maturation des cellules gliales et des circuits nerveux y sont observés.

La zone sous-épendymaire paraventriculaire est encore en phase active de prolifération et donc richement vascularisée par des vaisseaux dont la paroi est fragile et immature car peu musclée et notamment sensible à l'action vasoconstrictrice d'agents oxydants tel que le facteur activateur des plaquettes ou PAF [2]. Dans cette zone prolifèrent encore essen-

Adresse e-mail : stephane.marret@chu-rouen.fr (S. Marret).

tiellement des cellules progénitrices gliales qui vont ensuite migrer pour donner des astrocytes ou des oligodendrocytes.

Dans la zone périventriculaire et dans la sous-plaque de la substance blanche sont observés à ce stade des oligodendrocytes, des axones et des neurones, des astrocytes et de la microglie.

Les progéniteurs tardifs d'oligodendrocytes constituent le stade de développement de l'oligodendrocyte prédominant à cette période tandis que des oligodendrocytes immatures puis sécrétant la myéline apparaissent progressivement à partir de 28 semaines. Le progéniteur d'oligodendrocyte tardif est sensible à l'action toxique des radicaux libres d'autant plus qu'on note une immaturité des systèmes enzymatiques antioxydants. De plus on note à la surface de leur corps cellulaire une sur-expression transitoire de récepteurs au glutamate de type AMPA et à la surface de leurs prolongements une expression de récepteurs au glutamate de type NMDA les rendant sensibles à un excès de glutamate [3].

Une augmentation de la densité des cellules de la microglie activée est observée de façon transitoire dans la substance blanche du prématuré, parallèlement au pic de fréquence des leucomalacies périventriculaires [4].

Deux types de neurones sont aussi observés dans la sous-plaque : les neurones transitoires et les neurones GABAergiques encore en migration vers le cortex qui deviendront plus tard les interneurons inhibiteurs des couches néocorticales.

Les fibres thalamocorticales sont en croissance chez le prématuré, faisant étapes au niveau des neurones présents dans la sous-plaque à ce moment, utilisant les substrats de la matrice extracellulaire et les molécules de guidance pour progresser vers le cortex [5]. Entre 24 et 32 semaines la croissance de fibres longues thalamocorticales vers le cortex induit la formation de synapses avec les neurones de la couche profonde du néocortex tandis qu'une synaptogenèse in situ se poursuit dans la sous-plaque. Des circuits endogènes présents dans la sous-plaque coexistent donc avec les circuits thalamocorticaux permanents et servent de premier relais pour les interactions périphérie-système nerveux central. Ces connexions des neurones de la sous-plaque et du cortex sont influencées non seulement par des mécanismes intrinsèques mais aussi par des mécanismes liés à l'environnement et à l'activité. Entre 33 et 35 semaines, on note une disparition graduelle de la majorité des neurones transitoires de la sous-plaque. À terme, l'arborisation des axones se poursuit à l'intérieur du néocortex, des connexions corticocorticales courtes apparaissent, et les neurones et les circuits corticaux, immatures jusque-là, deviennent fonctionnels. Dans les semaines suivant la naissance, les connexions corticocorticales courtes poursuivent leur développement tandis qu'on observe une explosion de la synaptogenèse. Les processus de stabilisation des synapses redondantes commencent permettant l'affinement progressif des fonctions nerveuses.

Les capacités de compensation motrice du système nerveux central immature secondairement à des lésions de l'aire précentrale sont supérieures à celles de l'adulte chez le singe (principe de Kennard). Chez l'enfant, la destruction du tissu nerveux

survient dans un environnement encore peu ou pas fonctionnellement spécialisé. La plasticité neurale, dans certaines circonstances quand elle est possible, peut-être bénéfique même si la trajectoire développementale qui en résulte diffère de la normale.

3. Corrélations fonctionnelles et biochimiques

Dans la sous-plaque de la substance blanche du prématuré, les circuits endogènes transitoires actifs et les circuits permanents thalamocorticaux en croissance sont le support de l'activité électrique cérébrale.

L'activité électrique cérébrale spontanée ou induite par les stimulations sensorielles participe au contrôle de plusieurs processus du développement incluant les processus migratoires, de différenciation neuronale, de synaptogenèse, de spécification des neurotransmetteurs et de plasticité synaptique.

Chez le prématuré, on observe 2 phénomènes principaux sur les EEGs de surface :

- une activité électrique discontinue se traduisant par des bouffées d'activité alternant avec des périodes sans activité ;
- des « patterns » électriques caractéristiques dont le plus marquant est « le delta-brushe » avec des ondes lentes de 0,3 à 2 Hz intriquées de rythmes rapides de 14 à 24 Hz, s'exprimant sur les régions centrales à 28 semaines, puis temporales et occipitales de 28 semaines jusqu'à l'approche du terme.

Leur positivité sur l'enregistrement de surface témoigne d'une activité électrique synaptique profonde.

Ces 2 phénomènes ont aussi pu être enregistrés in vivo chez le raton, à un stade de développement cérébral comparable à celui du nouveau-né prématuré humain, sous la forme d'une activité discontinue rythmique transitoire de type « spindle » [6]. Fait majeur, ces bouffées d'activité, témoignant d'une activité électrique endogène spontanée, sont parfois précédées de myoclonies et peuvent être déclenchées par une stimulation sensorimotrice.

Enfin, il a été mis en évidence in vitro chez le raton entre la naissance et le troisième jour de vie des oscillations électriques cérébrales synchronisées générées par les neurones de la sous-plaque par stimulation des récepteurs muscariniques, secondairement propagées aux colonnes du néocortex sus-jacent. Plus tardivement entre le cinquième et le septième jour postnatal, cette activité synchronisée est générée dans les neurones corticaux par stimulation des récepteurs au glutamate de type NMDA [6].

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et le glutamate sont les principaux neurotransmetteurs cérébraux. Ils régulent les processus de prolifération et de migration cellulaire dans la première partie de la grossesse puis leur différenciation. Les progéniteurs de neurones ainsi que les neurones immatures expriment des récepteurs GABA fonctionnels avant la formation de synapses fonctionnelles. Chez le raton, les neurones

sont immatures et le GABA est un neurotransmetteur qui peut être excitateur notamment au niveau de l'hippocampe [7]. Juste avant la naissance, on observe une diminution transitoire de la concentration en chlore intracellulaire et donc un « switch » d'un effet excitateur du GABA vers un effet inhibiteur. Ces événements sont déclenchés par l'oxytocine, hormone maternelle essentielle pour le déclenchement du travail. L'administration d'antagoniste de l'oxytocine empêche ce « switch » et aggrave la sévérité des épisodes anoxiques survenant à la naissance [7]. Des réductions des nombres de neurones GABAergiques et des cellules exprimant les récepteurs GABA sont observées dans des cerveaux de prématurés ayant des lésions de la substance blanche [8].

La compréhension récente de ces modifications profondes dans les mécanismes du fonctionnement cérébral au cours du développement normal et pathologique dans la deuxième moitié de la grossesse plaide en faveur d'une intervention précoce pour supprimer les facteurs délétères et favoriser les interactions précoces avec les facteurs de l'environnement qui pourraient être bénéfiques.

L'exercice a des effets bénéfiques démontrés sur les fonctions cognitives chez l'humain ; chez l'animal, il augmente le niveau de facteurs de croissance tel que le BDNF, stimule la neurogenèse et l'expression de gènes impliquées dans le fonctionnement synaptique et la plasticité (synaptogamin...) [9]. Mais la plasticité peut aussi être inadaptée si les connexions qui se forment ne permettent aucune réponse adaptative à l'environnement [10].

La maladie de la substance blanche influence la myélinisation et affecte la formation du cortex et des circuits neuronaux. Toute tentative d'améliorer le devenir neurologique des anciens prématurés nécessite de comprendre la physiopatholo-

gie des lésions cérébrales, leurs causes, leur possibilité de prévention, ses relations avec les autres facteurs biologiques, génétiques et sociofamiliaux qui peuvent épargner le développement cérébral ou favoriser sa réparation.

Références

- [1] Expertise I. Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. Paris: Editions Inserm; 2004.
- [2] Hou X, Gobeil F, Marrache AM, et al. Increased platelet-activating factor-induced periventricular brain microvascular constriction associated with immaturity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284: R928–R935.
- [3] Karadottir R, Atwell D. Neurotransmitter receptors in the life and death of oligodendrocytes. *Neuroscience* 2007 (in press).
- [4] Billiard SS, Haynes R, Folkert RD, et al. Development of microglia in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol* 2006;497:199–208.
- [5] Kostovic I, Jovanov-Milosevic N. The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks' gestation. *Seminars Fetal Neonat Med* 2007 (in press).
- [6] Dupont E, Hanganu IL, Kilb W, et al. Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks. *Nature* 2006;439: 79–83.
- [7] Tyzio R, Cossart R, Minlebaev M, et al. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signalling in the fetal brain during delivery. *Science* 2006;314:1788–92.
- [8] Robinson S, Li Q, Dechant A, et al. Neonatal loss of gamma-aminobutyric acid pathway expression after human perinatal brain injury. *J Neurosurg* 2006;104:396–408.
- [9] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioural intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25:295–301.
- [10] Kolb B. Towards an ecology of cortical organization: experience and the changing brain. In: Grafman J, Christen Y, editors. "Neuronal plasticity". Paris: Springer; 1999. p. 17–34.

Table ronde : L'enfant en développement : rôle de la plasticité cérébrale (SFNP)

Plasticité postlésionnelle après lésion cérébrale traumatique

Post-lesional plasticity after traumatic brain injury

V. Degos^{a,b}, P. Gressens^{a,b,c,*}

^a *Inserm, U676, hôpital Robert-Debre, Paris, France*

^b *Faculté de médecine Denis-Diderot, IFR02 et IFR25, université Paris-VII, Paris, France*

^c *Service de neurologie pédiatrique, hôpital Robert-Debre, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Développement cérébral ; Apoptose

Keywords: Brain, growth and development; Apoptosis; Gene expression regulation; Traumatic brain injury

Les lésions cérébrales d'origine traumatique (« traumatic brain injury » ou TBI en anglais) sont principalement observées chez l'enfant et le jeune adulte. Le TBI peut s'accompagner de séquelles importantes et chroniques tant sur le plan moteur que cognitif. Bien que le cerveau en développement soit plus plastique que le cerveau adulte et que cette caractéristique ait souvent été considérée comme un facteur protecteur en cas de lésions cérébrales (principe de Kennard), les enfants présentant un TBI sont également à risque de séquelles neuropsychologiques et présentent un risque d'épilepsie post-traumatique supérieur à l'adulte. Ces données cliniques remettent en cause le principe de Kennard.

En fait la plasticité postlésionnelle est un phénomène complexe faisant intervenir de multiples facteurs parmi lesquels :

- la localisation des lésions cérébrales, leur caractère uni- ou multifocal, leur latéralité, leur étendue, leur sévérité... ;
- le stade développemental auquel survient le TBI et donc les processus développementaux mis en jeu (comme par exemple la prolifération gliale, la mort neuronale programmée, la croissance axonale et dendritique ou la synaptogenèse) : certains de ces phénomènes seront directement perturbés de

façon plus ou moins définitive par le TBI lui-même et pourront également être modulés (positivement ou négativement) lors des phénomènes de plasticité postlésionnelle ;

- l'impact du TBI et de la plasticité postlésionnelle sur l'expression génique dans différentes sous-populations de cellules neurales ;
- des facteurs de protection ou au contraire de susceptibilité d'origine génétique ou environnementale (y compris les stratégies de réadaptation).

Le résultat de ces interactions multiples et complexes peut être une plasticité postlésionnelle « positive » permettant une adaptation du cerveau en développement à la perte de tissu cérébral et un gain de fonction qui va corriger partiellement les déficits liés à la lésion traumatique elle-même. Au contraire, le résultat peut être une plasticité postlésionnelle « négative » qui va perturber les programmes de développement cérébral, entraîner une perte de fonction qui va se surajouter aux déficits liés à la lésion traumatique elle-même.

Afin de mieux comprendre ces interactions complexes entre mécanismes lésionnels, plasticité postlésionnelle et programmes du développement cérébral, il est nécessaire de disposer de modèles expérimentaux adéquats. Il faut noter la paucité des modèles existants et le petit nombre d'équipes concentrant leurs efforts sur cette problématique malgré l'importance cli-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gressens@rdebre.inserm.fr (P. Gressens).

nique majeure de cette pathologie. Mieux comprendre ces mécanismes permettrait d'adapter les stratégies de neuroprotection et de réadaptation. Il y a donc un champ d'investigation à développer de façon urgente et des actions incitatives ciblées seraient certainement les bienvenues dans ce domaine. Il faut cependant citer le travail remarquable de quelques équipes dans ce domaine. Au sein de cette littérature émergente, 3 excellentes publications récentes analysent en détail ces concepts [1–3] et nous invitons le lecteur à s'y plonger.

Références

- [1] Kochanek PM. Pediatric traumatic brain injury: Quo vadis? *Dev Neurosci* 2006;28:244–55.
- [2] Giza CC, Prins ML. Is being plastic fantastic? Mechanisms of altered plasticity after developmental traumatic brain injury. *Dev Neurosci* 2006;28:364–79.
- [3] Anderson V, Catroppa C, Morse S, et al. Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *Pediatrics* 2006;116:1374–82.

Reproduction interdite

Table ronde : Tests de diagnostics rapides en pathologie infectieuse pédiatrique
aux urgences et en ville (GPIP, ACTIV)

Évaluation des performances des tests de diagnostic rapide

Rapid test performance characteristics evaluation

A. Martinot^{a,b,*}, M. Aurel^{a,b}, F. Dubos^{a,b}

^a Service de pédiatrie générale, urgences et maladies infectieuses, clinique de pédiatrie et pôle de l'urgence, CHRU de Lille, hôpital Jeanne-de-Flandre, avenue E.-Avinée, 59037 Lille cedex, France

^b Université de Lille-II, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Tests diagnostiques rapides

Keywords: Diagnostic tests; Laboratory diagnosis; Bedside testing; Child

Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont des examens complémentaires réalisables par le médecin sans laboratoire, avec un résultat obtenu dans le temps de la consultation. L'évaluation des TDR étudie les qualités de tout examen biologique : précision de la mesure, reproductibilité, valeurs diagnostiques, utilité diagnostique, applicabilité, avec une mention spéciale dans le cas des TDR pour la facilité d'utilisation, la rapidité d'obtention du résultat et le coût. Le terme même d'examen complémentaire souligne l'importance des données cliniques dans l'interprétation du résultat. La démarche probabiliste est la règle dans les situations cliniques rencontrées, et la décision médicale dépend rarement du seul résultat du TDR mais d'une expertise plus complexe prenant en compte les critères cliniques (prévalence de l'affection, facteurs de risque, symptômes et signes cliniques de l'enfant). Les qualités et les outils de l'évaluation d'un TDR sont successivement décrits. Cependant, les qualités propres à tout test biologique et leurs outils d'évaluation ne sont pas ici examinés : précision et reproductibilité des mesures, absence de facteur interférant avec le dosage, car ces qualités sont vérifiées avant la mise sur le marché de ces tests.

1. Les valeurs diagnostiques des TDR

Elles comportent en premier lieu la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) qui évaluent le caractère discriminant du test, c'est-à-dire sa capacité à distinguer les malades et les non malades. La Se est la fréquence des tests positifs chez les malades et la Sp la fréquence des tests négatifs chez les non malades. De nombreux TDR sont des tests semi-quantitatifs dont le choix de la valeur seuil, classant la réponse en normale ou pathologique, doit offrir le meilleur compromis entre Se et Sp selon les qualités recherchées pour ce test. Une bonne Se est requise lorsqu'il est dangereux de ne pas repérer un malade, et les tests ayant une bonne Se sont très informatifs quand leurs résultats sont négatifs (la probabilité de ne pas avoir une infection urinaire après l'âge de 3 mois est jugée suffisante en l'absence de leucocyturie et de nitrites pour ne pas réaliser d'examen cytot bactériologique des urines). Une bonne Sp est requise dans les affections où les faux positifs sont dangereux (traitement prescrit à tort dangereux), et les tests spécifiques sont très informatifs quand les résultats sont positifs. La Se, qualité intrinsèque du test, peut être influencée par la qualité du prélèvement, par exemple en modifiant la quantité d'agent pathogène prélevé pour un prélèvement de gorge pour détection du streptocoque A. Ces 2 valeurs ne sont pas influencées par la prévalence de la maladie dans la population étudiée. Leur intérêt décisionnel est faible car elles ne permettent pas de déterminer la probabilité que l'enfant soit malade si le test

* Auteur correspondant. Service d'accueil et de traitement des urgences, CHU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France.

Adresse e-mail : amartinot@chru-lille.fr (A. Martinot).

est positif (valeur prédictive positive ou VPP), et la probabilité que l'enfant ne soit pas malade si le test est négatif (valeur prédictive négative ou VPN). Ces valeurs prédictives utiles à la décision médicale dépendent de la Se et de la Sp du test, mais aussi de la prévalence de l'affection dans la population, et varient donc d'une population à l'autre. Une prévalence élevée augmente la VPP et diminue la VPN, et inversement.

2. L'utilité diagnostique des TDR

L'utilité diagnostique est la capacité du test à permettre une décision fondée sur une modification pertinente de la probabilité du diagnostic avant et après le résultat du test, permettant de passer d'une zone de probabilité incertaine avant le TDR à une zone décisionnelle après le test. La probabilité après le test est-elle devenue suffisamment élevée pour débiter un traitement sans réaliser d'autre examen ? ou au contraire devenue suffisamment faible, en dessous du risque tolérable de ne pas faire un diagnostic ? L'utilité diagnostique difficile à mesurer est au mieux évaluée par des études contrôlées d'une stratégie incluant le TDR avec une stratégie sans TDR (ou au moins sans connaissance du résultat du TDR).

2.1. Un outil de mesure de la variation globale entre les probabilités prétest et post-test : les rapports de vraisemblance

Le raisonnement probabiliste est la règle dans nos décisions en urgence : le résultat d'un TDR renforce ou diminue la probabilité d'une hypothèse diagnostique, mais ne permet que rarement un diagnostic de certitude. Lorsque nous utilisons un test diagnostique, nous partons d'une suspicion clinique, c'est-à-dire d'une probabilité (probabilité prétest) que la maladie soit présente. Le test doit confirmer ou exclure cette maladie avec la plus grande certitude possible. Un résultat positif doit donner la probabilité post-test la plus grande et un résultat négatif la plus faible. La détermination des rapports de vraisemblance (positif : RVP et négatif : RVN) est ainsi particulièrement utile car ceux-ci englobent dans un même chiffre les qualités de Se et Sp du test ($RVP = Se / (1 - Sp)$; $RVN = [1 - Se] / Sp$), et mesurent l'apport diagnostique du test de façon globale tout en étant indépendants de la prévalence. Le RVP, ou rapport de la cote VP/FP sur la cote malades/non malades ($RVP = [VP/FP] / [M/NM]$), mesure combien de fois il y a plus de malades que de non malades en cas de test positif que dans la population globale (le RVP est supérieur à 1 et le test positif est considéré souvent très contributif quand $RVP > 10$). Le RVN, ou rapport de la cote FN/VN sur la cote malades/non malades ($RVN = [FN/VN] / [M/NM]$), mesure combien de fois il y a moins de malades que de non malades en cas de test négatif que dans la population globale (le RVN est inférieur à 1 et le test négatif est considéré souvent très contributif quand $RVN < 0,1$). Le nomogramme de Fagan permet de se passer des calculs de rapport de cotes et des transformations en probabilité pour évaluer facilement de façon graphique la probabilité post-test en tirant une ligne depuis la

valeur de la probabilité prétest et passant par la valeur du RVP ou du RVN (Fig. 1).

2.2. L'utilité du test varie d'une population à l'autre, d'un sujet à l'autre

L'utilité diagnostique d'un TDR varie selon la prévalence de l'affection dans la population. Ainsi le test de dosage rapide de la CRP n'est d'aucune utilité dans une population à risque très élevé d'infection bactérienne (prévalence élevée) et rapidement évolutive (notion de gravité et d'urgence abaissant le niveau de risque tolérable de ne pas faire le diagnostic) comme celle des nourrissons fébriles du 2^e mois de vie présentant un aspect « toxique ». Ces enfants auront de toute façon les prélèvements bactériologiques nécessaires et une antibiothérapie. La prévalence élevée d'infection bactérienne dans cette population entraîne de plus une VPN faible du test, c'est-à-dire un pourcentage plus élevé de faux négatifs, avec le risque de rassurer faussement et de retarder une antibiothérapie.

L'utilité diagnostique d'un TDR varie aussi d'un sujet à l'autre selon sa probabilité prétest. L'étude de l'utilité du test dans une population où la probabilité prétest des enfants est très variable (ex.: CRP rapide réalisée dans une population d'enfants fébriles tous âges confondus) montre une utilité très

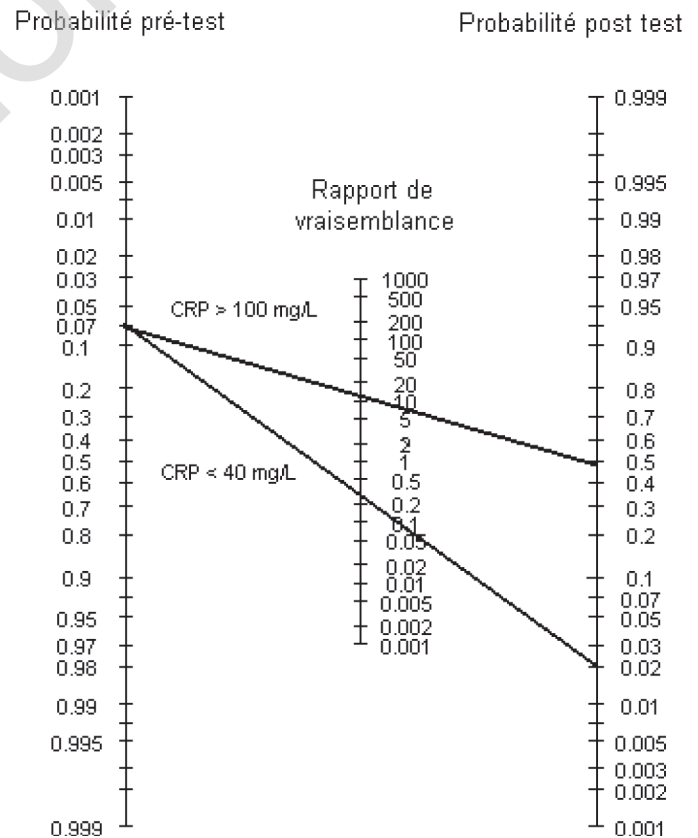


Fig. 1. Nomogramme de Fagan permettant la détermination graphique de la probabilité post-test à partir de la probabilité prétest. Dans l'exemple, une CRP inférieure à 40 mg/l fait passer d'une probabilité de 7 à 2 % (pour un RVN = 0,26) alors qu'une CRP supérieure à 100 mg/l fait passer d'une probabilité de 7 à 50 % (pour un RVP à 14,5).

différente chez un enfant à haut risque (moins de 2 mois et/ou aspect toxique) et à bas risque (plus de 6 mois, vacciné par Prévenar[®], avec contexte clinique de virose). L'utilité réside dans le fait pour cet enfant de passer d'une zone de probabilité incertaine à une zone décisionnelle.

3. L'Applicabilité des TDR

Quelle que soit l'utilité diagnostique d'un TDR, son applicabilité va nécessiter que soient présentes les qualités suivantes :

- facilité d'utilisation mesurable par le besoin ou non d'une formation et sa durée ;
- rapidité du résultat (en minutes) ;
- coût de l'examen et son remboursement ;
- rémunération éventuelle de l'acte si celui-ci est trop consommateur de temps.

4. L'impact des TDR

Il se mesure en termes d'autres examens complémentaires éventuellement évités, de traitements évités (par exemple d'antibiotiques pour les TDR du streptocoque A dans les angines) ou au contraire plus précocement mis en route, d'amélioration du délai de prise en charge (par exemple aux urgences), de gain de santé pour l'enfant, de rapport coût/bénéfice et coût/utilité du TDR. Les mesures de ces indicateurs nécessitent des études d'impact comparant la stratégie avec le TDR à une stratégie sans TDR [1]. Ces études manquent souvent.

5. Comment juger une étude clinique sur un TDR ? Et comment en tirer les conclusions correctes pour sa pratique quotidienne ?

Sackett et al. ont développé des critères de jugement de qualité des études sur les tests diagnostiques : comparaison indépendante en aveugle du test avec un gold-standard, spectre suffisamment large de patients pour lesquels ce test est utilisé en pratique, reproductibilité du test, validation externe, caractère discriminant, applicabilité à nos patients (possibilité de déterminer une probabilité prétest cliniquement raisonnable pour mon patient, probabilité post-test pouvant modifier la prise en charge de mon patient) [2].

6. Les questions à se poser devant le résultat d'un TDR : l'exemple des marqueurs biologiques d'infection bactérienne

L'interprétation d'un marqueur biologique d'infection bactérienne comme la CRP semi-quantitative nécessite ainsi de se

poser les questions suivantes en prenant le cas d'un nourrisson de 7 mois, amené en consultation à 18 h pour une fièvre à 40,5 °C ayant débuté la veille au matin, ne présentant pas d'aspect toxique et aucun signe de localisation infectieuse, non vacciné par Prevenar[®], et n'ayant pas reçu d'antibiotique.

Mon expertise clinique me permet-elle de suspecter une probabilité (prétest) élevée ou non d'infection bactérienne ? La probabilité de bactériémie occulte chez cet enfant peut être évaluée autour de 7 % (= la prévalence de bactériémie occulte à pneumocoque chez un enfant de 6 à 24 mois ayant un niveau de fièvre à 40 °C et non vacciné contre le pneumocoque). Connaît-on les RVP et RVN de ce marqueur ? Le RVN de la CRP rapide à un taux inférieur à 40 mg/l est estimé à 0,26 (0,13–0,54) [3]. À quel moment par rapport au début de l'infection a été effectué mon test ? Ce moment est-il compatible avec le délai d'ascension de ce marqueur ? Le délai de 24 h par rapport au début de la fièvre est requis compte tenu de l'élévation retardée de la CRP. Pour ce résultat négatif, la probabilité post-test est-elle suffisamment basse pour s'abstenir d'un traitement antibiotique ou d'autres examens ? La probabilité post-test, pour une probabilité prétest de 7 % et une RVN de 0,26, est de 2 % (Fig. 1). Ce risque de ne pas traiter une bactériémie occulte est-il acceptable par rapport aux inconvénients de traitements antibiotiques répétés et inutiles ? Si la CRP avait été supérieure à 100 mg/l, le RVP aurait été de 14,5 (3,46–60,70) [3] et la probabilité post-test estimée de 50 % (Fig. 1).

7. Conclusion

La prescription du TDR ne doit le plus souvent pas être conçue pour éliminer ou affirmer un diagnostic, mais pour corroborer ou rendre moins probable une hypothèse diagnostique.

L'apport du résultat d'un TDR est interprété en fonction de la clinique, et si possible de la détermination d'une probabilité prétest fonction de la prévalence de la maladie dans la population étudiée et des caractéristiques cliniques de l'enfant, voire du résultat d'autres examens.

Références

- [1] Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003;112:363–7.
- [2] Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, et al. Evidence-based Medicine. How to practice and teach EBM. Second edition. New York: Churchill Livingstone; 2000.
- [3] Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054–60.

Table ronde : Tests de diagnostic rapide en pathologie infectieuse pédiatrique
aux urgences et en ville (GPIP, ACTIV)

Utilisation des tests de dépistage rapide du streptocoque A dans les infections inhabituelles à streptocoque du groupe A

Use of rapid antigen detection tests in unusual infections by Group A beta-hemolytic streptococcus

R. Cohen, A. Wollner*

ACTIV (Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne), 27, rue d'Inkerman, 94100 Saint-Maur, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Streptocoque du groupe A ; Tests de diagnostic rapide

Keywords: Diagnostic tests; Streptococcus groupe A infections

1. Principales pathologies dues au streptocoque du groupe A

Le streptocoque du groupe A (SGA) fait partie des bactéries les plus fréquemment isolées d'infections communautaires de l'enfant. Il est souvent responsable d'infections courantes comme : l'angine, l'impétigo, l'érysipèle, les cellulites, la scarlatine (toxine). Il est parfois à l'origine d'infections plus sévères : STSS (toxine), septicémies, fasciites nécrosantes, fièvres puerpérales, méningites, ostéoarthrites, pneumonies, endocardites.

Le SGA peut être responsable de complications immunologiques comme le RAA, la glomérulonéphrite, l'érythème noueux ou le psoriasis. Il peut être aussi retrouvé dans certaines formes inhabituelles d'infections ORL ou cutanéomuqueuses.

2. Principes et intérêt des tests de diagnostic rapide (TDR)

Les TDR du SGA sont des tests reposant sur des techniques immunologiques qui mettent en évidence, grâce à des Ac polyclonaux, la présence des antigènes polysaccharidiques des constituants de la paroi bactérienne. Ils sont de réalisation aisée et rapide par le praticien. Leur spécificité est supérieure à 95 % et leur sensibilité varie de 80 à 95 % [1].

Tout examen complémentaire, et en particulier un TDR, n'a d'intérêt que s'il permet d'augmenter suffisamment la probabilité diagnostique prétest de façon à avoir une attitude thérapeutique différente après son résultat. Il doit donc avoir une valeur prédictive négative (VPN) suffisante pour ne pas traiter, et une valeur prédictive positive (VPP) suffisante pour adapter au mieux le traitement.

Les TDR initialement réservés à l'angine peuvent être utilisés dans d'autres pathologies. Toute pathologie présumée à SGA et accessible au prélèvement peut en bénéficier. Il en va ainsi de l'otite à SGA, des adénites, des infections cutanéomuqueuses, impétigo, anites, vulvovaginites, et panaris.

Ainsi, les TDR peuvent-ils être une aide précieuse au diagnostic et permettre l'économie d'autres examens biologiques. En cas de positivité, ils peuvent orienter le traitement et la prescription d'un antibiotique à spectre plus étroit.

3. TDR dans l'angine

Chez l'enfant de plus de trois ans, le SGA est responsable de 25 à 50 % des angines. Il n'y a pas ou peu de parallélisme entre l'aspect clinique et l'origine bactérienne de l'angine.

Seules les angines à SGA doivent être traitées pour éviter les complications locorégionales, diminuer la contagiosité et améliorer rapidement le confort du patient. Le risque de RAA a disparu en France métropolitaine depuis la disparition des souches qui en étaient responsables. Seuls les TDR et la culture

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dr.wollner@wanadoo.fr (A. Wollner).

ont une VPN suffisante pour ne pas traiter un sujet. Les scores cliniques (Mac Isaac) ont une VPN insuffisante pour s'abstenir de traiter, mais leur bonne VPP peut parfois éviter la pratique du TDR [2].

4. TDR dans l'otite moyenne aiguë

Le SGA était la bactérie la plus fréquemment retrouvée comme cause des OMA dans les années 1950. Les otites dues au SGA sont souvent fébriles et douloureuses et s'accompagnent parfois d'une otorrhée. Elles se compliquent plus fréquemment de mastoïdites.

Faire un TDR sur l'écoulement permet d'en faire le diagnostic bactériologique et de prescrire un antibiotique adapté [3].

5. TDR dans l'adénite isolée de l'enfant

Le SGA est la plus fréquente des causes bactériennes des adénites cervicales aiguës de l'enfant après trois ans. Cliniquement l'adénite est rarement suppurée, la fièvre est peu élevée, il n'y a pas d'angine. L'hyperleucocytose (PN) est modérée, la CRP peu augmentée quand ces examens biologiques sont pratiqués.

Le TDR réalisé sur le prélèvement de gorge est souvent positif alors que la gorge paraît normale à l'examen. Un traitement « ciblé » par l'amoxicilline permet une guérison en quelques jours sans qu'aucun autre examen complémentaire ne soit nécessaire [4,5].

6. TDR et fièvre isolée de l'enfant

Chez le jeune enfant, la dysphagie est souvent absente, la fièvre précède parfois de 1 à 2 jours les signes d'examen locaux (intérêt des examens successifs). Le TDR est souvent déjà positif [6].

7. TDR et rhinopharyngite

La rhinopharyngite à SGA est typiquement dénommée streptococcose. Il s'agit le plus souvent d'un nourrisson âgé de moins de trois ans présentant une fièvre modérée, irrégulière, traînante depuis plus de quatre jours avec à l'examen clinique une polyadénopathie, une rhinorrhée séreuse, des excoriations et croûtes nasales, un pharynx normal ou subnormal. En fait les formes frustes sont fréquentes [7]. Le TDR réalisé sur les sécrétions nasopharyngées confirme le diagnostic.

Lésions « en beignet » du palais : cette forme de pharyngite accompagne généralement les angines à SGA. L'examen retrouve des pétéchies ou anneaux à centre plus clair. Ces lésions seraient pathognomoniques du SGA [8]. Le TDR permet de faire le diagnostic de son origine streptococcique.

8. TDR dans les infections périnéovulvaires

8.1. Anites

On les retrouve le plus souvent entre 2 et 8 ans, en automne et en hiver. L'origine du SGA est plutôt cutanée que naso- ou

oropharyngée. Le tableau clinique est constitué d'un érythème, d'un gonflement avec prurit, les douleurs rectales et les saignements sont souvent au premier plan. L'érythème un peu induré, débordant largement la région anale, en est un des meilleurs signes. Le portage peut être chronique et son éradication parfois difficile [8–10].

8.2. Vulvovaginite à SGA

Elles surviennent le plus souvent en phase prépubertaire, en automne et en hiver. L'étiologie streptococcique représente 9 à 20 % des cas des vulvovaginites. L'origine du SGA est là aussi plutôt cutanée que naso- ou oropharyngée.

Ces vulvovaginites ont peu de particularités cliniques et les leucorrhées peuvent être importantes, purulentes et jaunâtres. Le TDR permet d'en faire le diagnostic. Le SGA est une des rares causes de vulvovaginite où l'antibiothérapie est indiquée [8,11,12].

9. Le TDR dans le panaris péri-unguéal

Le panaris péri-unguéal (Tourniole) est une infection superficielle de l'épiderme entourant l'ongle classiquement lié au staphylocoque ou aux champignons (forme chronique). En fait le SGA en est fréquemment responsable. Le diagnostic de son origine est facile grâce à la réalisation du TDR sur les sécrétions purulentes. Sa guérison en est rapide sous-antibiotiques.

Références

- [1] Cohen R, Chaumette L, Bingen E, et al. L'avenir dans l'angine : les tests de diagnostic rapide. *Med Mal Infect* 1997;27(special):424–33.
- [2] Afssaps; antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. Recommandations 2005. Données disponibles sur : <http://agmed.sante.gouv.fr>.
- [3] Bluestone C, Klein J. Otitis Media in Infants and children. Philadelphia: Saunders; 1995.
- [4] Dajani AS, Garcia RE, Wolinsky E. Etiology of cervical lymphadenitis in children. *N Engl J Med* 1963;268:1329–33.
- [5] Cohen R, Savelli D. Étiologie des adénites de l'enfant. *Med Enf* 1993;13:13–8.
- [6] Moffet HL, Cramblett HG, Smith A. Group a streptococcal infections in a children's home. II. Clinical and epidemiologic patterns of illness. *Pediatrics* 1964;33:11–7.
- [7] Hays GC, Mullard JE. Can nasal bacterial flora be predicted from clinical findings? *Pediatrics* 1972;49:596–9.
- [8] Amrem D. In: Streptococci and streptococcal diseases. Wannamaker et Matsen. Academic Press; 1972. p. 545.
- [9] Spear RM, Rothbaum RJ, Keating JP, et al. Perianal streptococcal cellulitis. *J Pediatr* 1985;107:557–9.
- [10] Souillet AL, Truchot F, Jullien D, et al. Anite périnéale streptococcique. *Arch Pediatr* 2000;7:1194–6.
- [11] Straumanis JP, Bocchini Jr. JA. Group A beta-hemolytic streptococcal vulvovaginitis in prepubertal girls: a case report and review of the past twenty years. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:845–8.
- [12] Mogielnicki NP, Schwartzman JD, Elliott JA. Perineal group A streptococcal disease in a pediatric practice. *Pediatrics* 2000;106:276–81.

Table ronde : Tests de diagnostics rapides en pathologie infectieuse pédiatrique
aux urgences et en ville (GPIP, ACTIV)

Procalcitonine semi-quantitative aux urgences pédiatriques

Procalcitonin bedside testing in the pediatric emergency department

M. Chalumeau^{a,b,*}, S. Leroy^{a,b}, D. Gendrel^{a,c}, G. Bréart^b, F. Moulin^c, F. Dubos^{a,b,d}

^a Laboratoire d'épidémiologie clinique, service de pédiatrie générale, université Paris-Descartes, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

^b Inserm U149, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

^c Service des urgences pédiatriques, université Paris-Descartes, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

^d Unité d'urgences pédiatriques et de maladies infectieuses, université de Lille-II, CHU de Lille, hôpital R.-Salengro, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 05 avril 2007

Mots clés : Procalcitonine ; Urgences ; Tests diagnostiques rapides

Keywords: Procalcitonin; Emergency medicine; Bedside testing; Child

Distinguer cliniquement aux urgences les enfants atteints d'une infection bactérienne de ceux atteints d'une infection virale est parfois difficile [1]. Cette difficulté peut être à l'origine de retards d'antibiothérapie avec des conséquences très rares mais dramatiques pour les enfants, et des conséquences éthiques et éventuellement médico-légales pour les médecins. Cette angoisse « de passer à côté d'une infection bactérienne sévère » débutante entraîne de très nombreuses antibiothérapies et hospitalisations a posteriori inutiles à l'origine d'effets indésirables, de sélection de bactéries multirésistantes, d'infections nosocomiales et de coûts importants. Il serait donc pertinent de pouvoir disposer, dans les cas cliniquement incertains, d'un marqueur biologique de l'infection bactérienne très sensible précocement, mais aussi spécifique, dont le résultat serait disponible rapidement aux urgences et d'un coût raisonnable. Nous nous proposons de réaliser une revue non systématique de la littérature sur l'intérêt du dosage rapide semi-quantitatif de la procalcitonine (PCT) dans cette indication.

1. Procalcitonine quantitative

La PCT, prohormone de la calcitonine, est sécrétée physiologiquement par les cellules C de la thyroïde. Dans des situations pathologiques, notamment l'infection bactérienne, les taux sériques physiologiques de PCT (inférieurs à 0,1 ng/ml) sont multipliés par 10 à 200. Cette élévation débute 4 heures après le début de l'infection [2]. Le taux de PCT n'augmente pas ou peu au cours des infections virales. Ces propriétés font que la PCT est actuellement un marqueur de l'infection bactérienne plus sensible au stade précoce et plus spécifique que les autres marqueurs biologiques utilisés en routine (numération de la formule sanguine [NFS], CRP), et ce dans un grand nombre de situations cliniques chez l'enfant et l'adulte [3,4].

Le taux de PCT peut être mesuré quantitativement sur le plasma ou le sérum par 2 méthodes standardisées. La première est une technique immunoluminométrique (Lumitest[®]-PCT) qui nécessite une incubation de 1 heure ainsi qu'une calibration à chaque dosage, ce qui incite les laboratoires à ne l'utiliser que pour des séries à date fixe. La seconde est une technique immunofluorométrique automatisée (Kryptor[®]-PCT) qui ne

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : martin.chalumeau@wanadoo.fr (M. Chalumeau).

nécessite pas de délai pour sa réalisation mais fait appel à un immunoanalyseur spécifique. Ces obstacles font que très peu de services d'urgences pédiatriques en France disposent actuellement d'un dosage quantitatif en temps réel, 24 heures sur 24, de la PCT.

2. Procalcitonine semi-quantitative

Les performances prédictives de la PCT associées au besoin, pour les pédiatres travaillant aux urgences, de gérer un flux important de patients avec des délais de décision courts, ont incité les industriels à développer un test de dosage rapide de la PCT. L'outil proposé est un test semi-quantitatif utilisant une méthode immunochromatographique. Un échantillon de sérum ou de plasma d'au moins 0,2 ml rencontre au niveau de sa zone de dépôt un traceur constitué d'anticorps monoclonaux murins antikatacalcine (partie carboxy terminale de la PCT) conjugués à de l'or colloïdal. Les anticorps se lient avec la PCT de l'échantillon. Le complexe ainsi formé migre par capillarité et passe ensuite au niveau d'une bande où sont fixés des anticorps polyclonaux de mouton anticalcitonine (partie médiane de la PCT) qui se lient à nouveau avec la PCT de l'échantillon réalisant un « sandwich ». L'or colloïdal s'oxyde et une coloration rouge apparaît, d'intensité proportionnelle à la concentration de PCT de l'échantillon. La lecture se fait au bout de 30 minutes par comparaison visuelle de l'intensité colorimétrique à un abaque semi-quantitatif (< 0,5 ng/ml, entre 0,5 et 2 ng/ml, entre 2 et 10 ng/ml et > 10 ng/ml). L'ensemble, appelé PCT-Q, se présente sous forme d'une « savonnette » (Fig. 1), dont le coût est actuellement en France de 10 euros.

La fiabilité du dosage est assez bonne : seulement 15 % des dosages de PCT-Q ne sont pas concordants avec ceux obtenus par les méthodes quantitatives dans les rares études pédiatriques publiées sur le sujet [5–7]. Il est à noter que ces discordances sont plus fréquentes dans la zone d'intérêt pour les pédiatres, c'est-à-dire autour de 0,5 ng/ml, où la comparaison

de l'intensité colorimétrique du test à celle de l'abaque peut être difficile.

3. Indications actuelles et limites

Les indications actuelles de l'usage de la PCT-Q sont extrêmement larges puisqu'elles recouvrent toutes les situations cliniques où d'autres marqueurs (NFS, CRP) sont utilisés pour distinguer, en complément de l'interrogatoire et de l'examen clinique, les infections bactériennes et virales, par exemple lors des fièvres aiguës isolées, des infections respiratoires basses, des méningites [8]. Pour les enfants « cliniquement non inquiétants », n'ayant pas reçu d'antibiothérapie décapitante et ayant une valeur de PCT-Q inférieure à 0,5 ng/ml, la probabilité d'une infection bactérienne généralisée est quasi totalement écartée et la non-prescription d'antibiotiques doit être la règle. L'existence de rares cas de faux négatifs, soit chez des patients avec des infections bactériennes sévères débutantes et une PCT basse à l'arrivée aux urgences, soit liés aux limites de la technique semi-quantitative, doit faire recommander une surveillance très attentive par les parents et une nouvelle consultation immédiate en cas de modification de l'état général de l'enfant. Le problème des faux négatifs de la PCT au seuil de 0,5 ng/ml a conduit certaines équipes à essayer de combiner la PCT à d'autres marqueurs sous forme de règles de décision clinique. Dans le cas des méningites, une combinaison avec un niveau de protéinorachie bas a ainsi permis d'obtenir une sensibilité de 100 % [9].

Par ailleurs, la PCT-Q peut être utilisée dans la prédiction du reflux vésico-urétéral lors d'une première infection urinaire. En effet, les enfants avec une PCT inférieure à 0,5 ng/ml à l'arrivée aux urgences ont une probabilité de reflux vésico-urétéral de tout grade inférieure à 10 % et une probabilité de reflux de haut grade inférieure à 2 % [10]. Le dosage de la PCT dans cette situation permettrait d'éviter 40 % des cystographies a posteriori inutiles car normales.

La principale limite actuelle de la PCT-Q est l'impossibilité d'utiliser du sang total, et donc la nécessité d'utiliser soit du sérum, soit du plasma obtenu après centrifugation d'un prélèvement veineux. Il faut donc réaliser le dosage dans le laboratoire de biochimie, mais on perd alors l'intérêt d'un *bed-side test* qui évite les délais d'acheminement des échantillons et de validation des résultats ainsi que les incidents liés à la perte des prélèvements, ou aux erreurs d'étiquetage. On peut aussi installer une minicentrifugeuse dans le service des urgences mais il est alors nécessaire de mettre en place une procédure de contrôle de qualité comme pour toute délocalisation d'un dosage biologique.

4. Conclusion et avenir

L'indication actuelle de la mise en place d'un système de dosage semi-quantitatif de la PCT aux urgences pédiatriques est donc la non-disponibilité permanente ou partielle (horaires de garde et week-end) d'un dosage quantitatif de la PCT. Ce

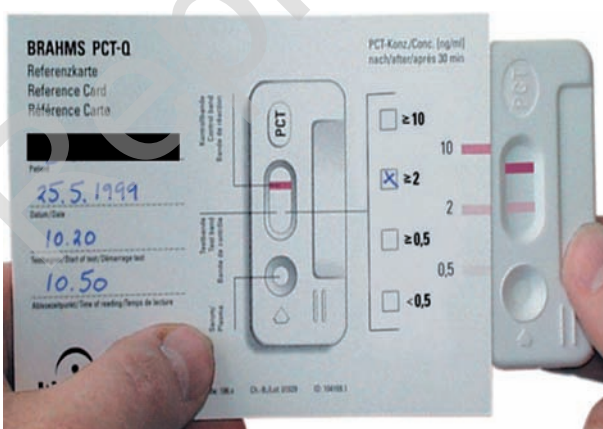


Fig. 1. Kit de PCT-Q comprenant la « savonnette » où le prélèvement est déposé et l'abaque de lecture.

système peut-être localisé soit aux urgences, soit dans le laboratoire, en fonction des contraintes organisationnelles locales. L'outil actuel pourra être amélioré à l'avenir :

- en diminuant le seuil inférieur de détection pour gagner en sensibilité et en spécificité ;
- en standardisant la mesure notamment en éliminant le facteur humain lié à la vision des couleurs ;
- en permettant un dosage sur sang total par prélèvement au bout du doigt.

Il semble que les industriels concernés y travaillent.

Conflits d'intérêt potentiels

M.C. et D.G. ont reçu dans le passé un soutien financier pour des travaux de recherche de la société Brahms AG qui fabrique les systèmes de dosage de la PCT.

Références

- [1] Hsiao AL, Baker MD. Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:56–61.
- [2] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605–8.
- [3] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.
- [4] van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:620–30.
- [5] Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, et al. Use of quantitative and semi-quantitative procalcitonin measurements to identify children with sepsis and meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:136–8.
- [6] Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, et al. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:895–903.
- [7] Guérin S. Évaluation de la détection de la procalcitonine par technique immunochromatographique : test PCT-Q de Brahms. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:613–4.
- [8] Dubos F, Moulin F, Gajdos V, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 2006;149:72–6.
- [9] Dubos F, Moulin F, Raymond J, et al. Distinction des méningites bactériennes et virales de l'enfant : affinement d'une règle de décision clinique. *Arch. Pediatr.* (Sous presse).
- [10] Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, et al. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J Pediatr* 2007;150:89–95.



ELSEVIER
MASSON

Table ronde : Tests de diagnostic rapide en pathologie infectieuse pédiatrique aux urgences et en ville (GPIP, ACTIV)

Les tests de diagnostic rapide de la grippe : quel intérêt aux urgences et en pédiatrie de ville ?

Influenza rapid diagnostic tests: are they beneficial in the pediatric emergency department or in ambulatory pediatrics?

F. de La Rocque^{a,*}, F. Thollot^b, R. Touitou^a, R. Cohen^c

^aACTIV (Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne), 27, rue d'Inkermann, 94100 Saint-Maur-des-Fossés, France

^bAFPA (Association française de pédiatrie ambulatoire), France

^cService de microbiologie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Grippe ; Tests de diagnostic rapide, enfant

Keywords: Influenza; Bedside testing; Child

L'infection par les virus de la grippe est extrêmement fréquente chez l'enfant et largement sous-estimée. Les difficultés diagnostiques particulières chez l'enfant s'expliquent par une présentation souvent atypique, et par la susceptibilité des enfants à nombre de virus circulant dans les mêmes périodes que les virus de la grippe et de bactéries, et donnant des tableaux similaires. De plus, l'infection grippale de l'enfant est une cause importante de prescriptions d'antibiotiques et d'hospitalisations, une source de complications fréquentes, et joue un rôle important dans la diffusion de la maladie chez l'adulte [1].

Depuis quelques années, les tests de diagnostic rapide de la grippe (TDRG) ont été mis au point, et sont utilisés en France de façon restreinte par les réseaux de surveillance de la grippe (GROG) ou quelques pédiatres d'ACTIV. Ces TDRG diffèrent par le délai d'obtention des résultats, le coût, le type d'échantillon utilisable pour le test (aspiration ou tamponnement de la gorge ou du nasopharynx), le type du virus détecté. Parmi les TDRG, certains sont utilisables en ambulatoire, les autres

devant être réservés aux laboratoires d'analyse. Les objectifs escomptés par leur utilisation sont doubles :

- d'une part, identifier rapidement la maladie grippale afin de ne pas prescrire inutilement des antibiotiques ou des examens complémentaires, et proposer de façon précoce et justifiée un antiviral ;
- d'autre part, en cas de négativité des TDRG et d'un état clinique préoccupant, orienter plus facilement les examens paracliniques vers la recherche d'une infection potentiellement sévère.

Ces tests ont dans l'ensemble une bonne spécificité (> 90 %) et une bonne sensibilité (> 80 %). Leur sensibilité paraît encore meilleure chez le jeune enfant et dans les premiers jours de la maladie du fait d'une excrétion virale plus importante [2].

Même si la sensibilité, la spécificité, les rapports de vraisemblance positif et négatif sont excellents, l'incidence de l'infection virale variant de façon considérable selon les périodes de l'année, les valeurs prédictives positives et négatives varient de façon considérable, devant faire intégrer la pratique de ces tests avec les données fournies par les GROG.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : activ@wanadoo.fr (F. de La Rocque).

Tableau 1
Études sur les TDR de la grippe : patients vus à l'hôpital dans 5 études

	Noyola [3]			Bonner [4]			Esposito [5]			Cohen [6]			Benito-Fernandez [7]		
	TDR+ n (%)	TDR- n (%)	p	TDR+ n (%)	TDR- n (%)	p	TDR+ n (%)	TDR- n (%)	p	TDR+ n (%)	TDR- n (%)	p	TDR+ n (%)	TDR- n (%)	p
Nombre de patients	56	56		96	97		43	435		35	4		84	122	
Âge moyen	1	1	NS	4,5	3,5	NS	2,5	2,3	NS				0,6	0,5	NS
Ex. biologiques sanguins	/	/	/	0	13	0,0002	1 (2,3)	63 (14,5)	0,045	17 (48)	2 (50)	>0,99	28 (33,3)	122 (100)	<0,01
Radios pulmonaires	/	/	/	7	22	0,003	2 (4,6)	50 (11,5)	0,2	21 (60)	3 (75)	>0,99	12 (14,2)	39 (32)	<0,01
ATB après TDR	24 (43)	36 (64)	0,04	7	27	0,0002	14 (32,6)	282 (64,8)	<0,0001	3 (8,5)	3 (75)	0,0055	0	47 (38,5)	<0,01
Oseltamivir	14 (25)	0	<0,001	18	0	0,0001	0	0		0	0		/	/	/
Temps (min) passé aux urgences (DS)	/	/	/	25	45	/	/	/	/	/	/	/	213,5 (298,2)	470,4 (399,7)	<0,01
Hospitalisation	21 (37)	41 (73)	<0,001	/	/	/	0	20 (4,6)	0,24	2 (5,7)	1 (25)	0,28	2 (2,3)	20 (16,4)	<0,01

Tableau 2
Deux études sur les TDR de la grippe : patients vus en ville

	Étude rétrospective 2003–2004 [7]			Étude prospective 2004–2005 [8]		
	TDR+ n (%)	TDR- n (%)	p	TDR+ n (%)	TDR- n (%)	p
Nombre de patients	51 (60)	34 (40)		187	159	
Ex. biologiques	0	2 (5,8)	0,15	4 (2,1)	13 (8,2)	0,01
Radios pulmonaires	0	1 (2,9)	0,4	2 (1,1)	12 (7,5)	0,002
Antibiotiques après TDR	4 (7,8)	5 (14,7)	0,43	8 (4,3)	25 (15,7)	0,0003
Oseltamivir	16 (31,3)	0	0,0001	128 (68,5)	3 (1,9)	<0,0001

1. Études menées aux urgences hospitalières

Plusieurs études réalisées chez des enfants consultant dans des urgences hospitalières, tant aux États-Unis qu'en Europe, ont montré que l'utilisation des TDRG s'accompagne d'une modification de la prise en charge des patients : réduction de la demande d'examen complémentaires, de la prescription d'antibiotiques et des coûts inhérents à cette prise en charge, augmentation de celle d'antiviraux spécifiques [3–7] (Tableau 1).

2. Études menées en ville

À notre connaissance, il n'existait aucune étude réalisée en ville. Nous avons réalisé une première étude pilote rétrospective, durant la période d'épidémie de grippe 2003–2004, puis, l'année suivante, une étude prospective, multicentrique, les 2 étant menées auprès de pédiatres de ville pour déterminer l'impact des TDRG sur la prise en charge en ambulatoire des enfants suspects d'infection grippale [6,8]. Les tests de diagnostic rapide de la grippe utilisés étaient le SAS Influenza A + B dans la première, et le Quickview® (Quidel) dans la seconde (Tableau 2).

La crainte que l'utilisation à large échelle des TDRG entraîne des coûts substantiels par leur pratique et la prescription de traitements antiviraux spécifiques doit être pondérée par les éléments suivants :

- la réduction de la prescription d'examen complémentaires et d'antibiotiques ;
- la réduction des hospitalisations [9] ;
- le coût à l'unité des TDRG pourrait diminuer par leur utilisation à large échelle.

Les praticiens doivent enfin être formés au raisonnement probabiliste du diagnostic de la grippe, à ses limites et à ses répercussions sur la stratégie décisionnelle [6].

Ces études confirment la difficulté du diagnostic clinique, et l'intérêt des TDRG pour préciser le diagnostic de grippe et en conséquence améliorer la prise en charge de la grippe de l'enfant tant à l'hôpital qu'en ville.

Références

- [1] Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225–31.
- [2] Uyeki T. Influenza diagnosis and treatment in children: review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for Influenza. *PIDJ* 2003; 22:164–77.
- [3] Noyola D, Demmler G. Effect of rapid diagnosis on management of influenza A infections. *PIDJ* 2000;19:303–7.
- [4] Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003;112:363–7.
- [5] Esposito S, Marchisio P, Morelli P, et al. Effect of a rapid influenza diagnosis. *Arch Dis Child* 2003;88:525–6.
- [6] Toutou R, Cohen R, Hau I, et al. Diagnostic de la grippe et place des TDR de la grippe. *Med Enfance* 2006;26:535–42.
- [7] Benito-Fernandez J, Vazquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, et al. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1153–7.
- [8] Cohen R, Thollot F, Lécuyer A, et al. Impact des tests de diagnostic rapide en ville dans la prise en charge des enfants en période de grippe. *Arch. Pédiatr.* (à paraître dans ce même numéro).
- [9] Smitherman HF, Caviness AC, Macias CG. Retrospective review of serious bacterial infections in infants who are 0 to 36 months of age and have influenza A infection. *Pediatrics* 2005;115:7100–8.

Table ronde : Les risques du sport chez l'enfant (Sport)

Retentissement hormonal du sport chez la jeune athlète

Hormonal impact of sport in young female athlete

M. Duclos

*Service de médecine du sport et d'explorations fonctionnelles, hôpital G.-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert,
63000 Clermont-Ferrand cedex 01, France*

Laboratoire de nutrition humaine, Inra UMR 1019, Clermont-Ferrand, France

Université d'Auvergne-I, Clermont-Ferrand, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Puberté ; Croissance ; Sport

Keywords: Puberty; Growth; Sports medicine

Sur le plan hormonal, 2 grands changements surviennent au cours de l'enfance et de l'adolescence : la croissance et la maturation gonadique. Un ensemble de facteurs encore mal connus : génétiques, environnementaux, nutritionnels, métaboliques et hormonaux supervisent la survenue et la progression de la puberté. Des signaux somatiques (leptine, glucose, insuline, AGL, IGF-I...) communiquent le statut de la balance énergétique (la différence entre la disponibilité et l'utilisation des substrats) à des zones d'intégration du système nerveux central. Les signaux cérébraux en retour contrôlent le comportement, la dépense énergétique, l'appétit, la croissance et la maturation sexuelle. L'hormone de croissance (GH) et les hormones de l'axe hypothalamohypophysogonadique sont donc les hormones qui peuvent être potentiellement affectées par un entraînement sportif intensif.

Dans les sports pour lesquels la maîtrise de la composition corporelle et de la taille est un facteur de réussite, l'âge de la ménarche est retardé chez des jeunes filles soumises à un entraînement intensif [1,2]. Pour certains, ces données suggèrent que chez les jeunes gymnastes (et autres sports où une petite taille est un facteur de réussite) il existe un effet délétère de l'entraînement sur la croissance [1,3]. À l'inverse, d'autres

auteurs suggèrent que cette puberté retardée est liée à des facteurs génétiques et que les filles qui ont une maturation retardée sélectionnent naturellement des sports qui nécessitent une petite stature (gymnastique, patinage) [4]. Trente-sept pour cent de la variance de l'âge de la ménarche serait liée à des facteurs d'origine génétique [5]. De plus, la corrélation entre les effets additifs de la génétique sur l'âge de la ménarche et l'IMC est de 0,57, indiquant d'importantes interactions entre génétique et environnement (entraînement intensif et nutrition).

1. Les sports favorisant une petite taille et une ménarche retardée

1.1. La gymnastique rythmique (GR) : puberté retardée et croissance de rattrapage

Une ménarche retardée est un résultat constant chez les gymnastes féminines qui atteignent au moins un niveau national [1,6]. Les effets combinés du retard de maturation sexuel et squelettique sont évidents chez les gymnastes de 13–15 ans, qu'elles pratiquent la gymnastique rythmique (GR) ou artistique (GA) (retard d'âge osseux environ 18 mois à 2 ans, en moyenne) [6]. Mais ces gymnastes présentent une croissance pubertaire tardive : accélération de la vitesse de croissance vers 14 ans, pic pubertaire à 16 ans et croissance jusqu'à

Adresse e-mail : mduclos@chu-clermontferrand.fr (M. Duclos).

18 ans. Chez les filles pratiquant la GR, la croissance de rattrapage est un phénomène tardif et lent et parce qu'il est couplé à une puberté retardée, il y a alors suffisamment de temps pour une maturation squelettique optimale. Leur taille adulte est même supérieure à leur taille cible génétiquement déterminée, ce qui signifie que la prédisposition génétique est préservée [6]. De plus, malgré le retard de croissance pubertaire, il n'y a pas de retentissement sur la minéralisation osseuse qui est même supérieure par rapport à celle d'enfants contrôles. Des résultats identiques à ceux des gymnastes sont observés chez les danseuses de ballet [7] et chez les filles qui pratiquent le patinage artistique et la course de fond (retard d'âge osseux, retard pubertaire) [8]. L'hypogonadisme prolongé associé avec une puberté retardée pourrait favoriser la croissance des os longs conduisant à une diminution du ratio segment supérieur/segment inférieur.

1.2. La gymnastique artistique (GA) : effet délétère de l'entraînement sur la croissance ?

Chez les filles pratiquant la GA, une détérioration du potentiel de croissance a été observée (Δ taille finale–taille cible : $-1,27 \pm 1,1$ DS) [6,9]. Elles sont soumises au même nombre d'heures d'entraînement par semaine et au même rythme de compétitions par an que les GR. En revanche, elles ont commencé plus jeunes leur entraînement intensif (6,4 vs 7,7 ans, GA vs GR). Cependant, la diminution de la charge d'entraînement (voire son arrêt lors des périodes de blessures) s'accompagne d'une accélération de la vitesse de croissance [6]. Ces résultats obtenus lors d'études transversales s'opposent à ceux de Thomis et al. [10] qui portent sur le suivi longitudinal de gymnastes polonaises (suivies pendant 6 ans, 23 h/sem d'entraînement), suisses (suivies tous les 6 mois pendant 2 à 3,7 ans, 22 h/sem d'entraînement) et belges (suivies pendant 6 à 7 ans, 15 h/sem d'entraînement). Pour les 3 groupes, les résultats sont concordants avec une maturation retardée des gymnastes. Cependant, quand on tient compte des écarts-types, il existe un chevauchement considérable entre les populations sportives et témoins. Quand les résultats auxiologiques sont comparés à ceux de filles non sportives de petite taille avec une maturation retardée (populations issues d'études polonaises, américaines et belges), il n'y a pas de différence significative entre les groupes [10]. Ces résultats mettent en évidence le rôle majeur de facteurs constitutionnels dans le processus de choix du sport dès un âge relativement jeune. Plusieurs études ont rapporté que les gymnastes étaient déjà plus petites que leurs paires à un très jeune âge (dès l'âge de 2 ans) [8]. Une puberté retardée favorisera ensuite la poursuite de sports tels que la gymnastique, ce qui suggère que les gymnastes élités sont sélectionnées (par elle-même, leur famille, leur entraîneur ou les systèmes de sélection des fédérations sportives) en partie sur ce critère. Ensuite, la participation sportive continue contribuera à un entraînement qui deviendra de plus en plus intense, créant un chevauchement difficile à interpréter entre les causes et les effets (petite taille, entraînement intensif, maturation tardive). En effet, en plus de cet élément

génétique introduisant un biais de sélection, il existe des interactions entre une nutrition inférieure aux besoins énergétiques et les effets de l'entraînement [2,7].

Les études hormonales préliminaires réalisées ne permettent pas de distinguer entre une puberté retardée constitutionnelle et un syndrome causé par l'activité sportive intensive. Les quelques études réalisées montrent, dans un contexte où l'âge osseux est inférieur à l'âge chronologique et où la puberté suit l'âge osseux, un profil hormonal classique, à savoir estradiol et progestérone basses, FH et LH basses (mais répondant correctement au test LH-RH, excluant un hypogonadisme hypothalamohypophysaire), S-DHEA basse ou normale (la pubarche n'est généralement pas retardée [7]), GH, IGF-I et IGF-BP3 normaux ou bas (variant surtout avec la disponibilité énergétique). L'élévation pubertaire du ratio LH/FSH est retardée en moyenne de 2,3 ans chez les gymnastes féminines par rapport aux contrôles de la population générale [2].

2. Les autres sports

Tous sports confondus, l'activité physique régulière et intense a peu de conséquences sur la croissance.

D'autres sports ont au contraire un effet bénéfique sur la croissance : il s'agit du football chez les garçons (maturation pubertaire avancée mais pas d'effet sur la taille finale), et pour les 2 sexes : natation (croissance et taille définitive supérieures à la moyenne) et tennis [8]. Les sports d'équipe (volley, handball) n'ont pas d'effets délétères sur la croissance.

3. Conclusion

Au total, tous sports confondus, l'activité physique régulière et intense a peu de conséquences délétères sur la croissance. S'il n'y a pas de doute sur le fait que la puberté est retardée chez les gymnastes, leur croissance est aussi ralentie et surtout prolongée dans le temps. Le seul moyen de répondre à la question « la compétition à haut niveau chez les gymnastes inhibe-t-elle la croissance et la maturation ? » est d'avoir des études longitudinales démarrées très tôt dès la naissance ou au moins, bien avant l'entrée dans le milieu sportif. Dans tous les cas, les enfants qui doivent être suivis de près sont surtout les filles pratiquant la gymnastique, le patinage artistique, la danse et la course de fond, afin, si possible, d'améliorer les paramètres nutritionnels et de réduire le nombre d'heures d'entraînement (< 10 h/sem).

Références

- [1] Georgopoulos NA, Theodoropoulou A, Leglise M, et al. Growth and skeletal maturation in male and female artistic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4377–82.
- [2] Weimann E, Witzel C, Schwidrigall S, et al. Peripubertal perturbations in elite gymnasts caused by sport specific training regimes and inadequate nutritional intake. *Int J Sports Med* 2000;21:210–5.
- [3] Caine D, Bass SL, Daly R. Does elite competition inhibit growth and delay maturation in some gymnasts? Quite possibly. *Pediatric Exercise Science* 2003;15:360–72.

- [4] Baxter-Jones ADG, Maffulli N, Mirwald RL. Does elite competition inhibit growth and delay maturation in some gymnasts? Probably not. *Pediatric Exercise Science* 2003;15:373–82.
- [5] Kaprio J, Rimpela A, Winter T, et al. Common genetic influence on BMI and age at menarche. *Hum Biol* 1995;67:739–53.
- [6] Georgopoulos NA, Markou KB, Theodoropoulou A, et al. Growth retardation in artistic compared with rhythmic elite female gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3169–73.
- [7] Warren MP, Perlroth NE. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol* 2001;170:3–11.
- [8] Malina RM, Bielicki T. Retrospective longitudinal growth study of boys and girls active in sports. *Acta Paediatr* 1996;85:570–6.
- [9] Theintz GE, Howald H, Weiss U, et al. Evidence for a reduction of growth potential in adolescent female gymnasts. *J Pediatr* 1993;122:306–13.
- [10] Thomis M, Claessens AL, Lefevre J, et al. Adolescent growth spurts in female gymnasts. *J Pediatr* 2005;146:239–44.

Reproduction interdite

Table ronde : Méningocoque : « l'épidémie normande »

Hyperendémie des infections à méningocoque en Seine-Maritime. Évolution de l'épidémiologie liée à la souche B:14: P1.7,16

Increased incidence of invasive meningococcal disease in Seine-Maritime. The evolving epidemiology due to the B:14:P1.7,16 strain

I. Parent du Châtelet^{a,*}, M.-K. Taha^b, C. Sesboué^c, P. Rouaud^d, A. Perrocheau^a, D. Lévy-Bruhl^a

^a Institut de veille sanitaire, 92, rue du Val-d'Osne, 94415 Saint-Maurice, France

^b Centre national de référence des méningocoques, Paris, France

^c Direction départementale des affaires sociales de Seine-Maritime, Rouen, France

^d Cellule interrégionale d'épidémiologie de Haute-Normandie, Rouen, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 05 avril 2007

Mots clés : Méningocoque ; Épidémie

Keywords: Meningococcal infections; Outbreaks; *Neisseria meningitidis* serogroup B

L'infection invasive à méningocoque (IIM) est une maladie redoutée du fait de sa survenue brutale, le plus souvent chez des jeunes enfants ou des adolescents, d'une létalité élevée, du risque de séquelles graves et du potentiel épidémique lié à certaines souches. Entre 700 et 1000 cas, surviennent chaque année en France, principalement des méningites et des méningococcémies. La létalité globale est d'environ 12 % [1]. Les cas sont majoritairement sporadiques et comme dans la plupart des pays industrialisés, sont liés à différents génotypes de *Neisseria meningitidis* parmi lesquels prédominent les sérogroupes B, C et W135. Sur les 10 dernières années, le taux d'incidence global des IIM est passé de 0,8 à 1,5 cas pour 100 000 habitants (avec un pic en 2003, en partie lié à l'élargissement de la définition de cas [1]) et le séro groupe B est responsable, selon les années, de 50 à 75 % des cas.

Début 2003, l'Institut de veille sanitaire (InVS) était alerté par une augmentation d'incidence des IIM en Seine-Maritime. Une situation similaire avait déjà fait l'objet d'une investigation spécifique en 1997 [2]. Le taux d'incidence annuel moyen

des IIM en Seine-Maritime, qui était de 0,8 pour 100 000 habitants avant 1996, est passé de 1,2 sur la période 1997–2002 à 3,0 sur la période 2003–2006, taux près de 2 fois plus élevé que pour le reste de la France. Cette situation d'hyperendémie est liée à une augmentation significative des IIM de séro groupe B et plus particulièrement à la circulation d'une souche de sérotype 14 et de sous-type P1.7,16 appartenant au complexe clonal ST-32.

Les caractéristiques épidémiologiques récentes (2003–2006) des IIM, et particulièrement celles liées à la souche B:14:P1.7,16, dans le département de Seine-Maritime et les autres départements en France sont présentées ci-après.

1. Méthode

La surveillance nationale des infections invasives à méningocoque repose sur l'analyse par l'InVS des données démographiques, cliniques, biologiques et épidémiologiques issues de la déclaration obligatoire (DO) complétée par la caractérisation microbiologique des souches invasives par le Centre de référence des méningocoques (CNR).

Au niveau local, cette surveillance implique l'ensemble des acteurs au niveau du département, les cliniciens, les biologistes

* Auteur correspondant. Association pour l'aide à la médecine préventive, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15, France.

Adresse e-mail : iparent@aamp.org (I. Parent du Châtelet).

tes, la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) qui met en œuvre les mesures de prévention autour des cas [3] ainsi qu'au niveau de la région (cellule interrégionale d'épidémiologie [Cire] de Haute-Normandie).

1.1. Définition des cas

Un cas d'IIM est défini par la présence d'au moins 1 des critères suivants :

- isolement de méningocoques d'un site normalement stérile (sang, liquide céphalorachidien (LCR), liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;
- présence de diplocoques Gram négatifs à l'examen direct du LCR ;
- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) associé à des éléments purpuriques cutanés, la présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines et/ou une PCR positive ;
- présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* extensif avec au moins 1 élément nécrotique de plus de 3 mm de diamètre associé à un syndrome infectieux sévère non attribué à une autre cause) ;
- depuis novembre 2006, la seule présence d'une PCR positive pour le méningocoque à partir d'un site normalement stérile.

En Seine-Maritime, les cas d'IIM liés de manière certaine ou possible à la souche B:14:P1.7,16, ont été définis comme suit :

- cas confirmé : cas d'IIM de séro-groupe B, de sérotype 14 et de sous-type P1.7,16 (CNR) ;
- cas possible : cas d'IIM B de sérotype ou sous-type inconnu ne permettant pas d'exclure la souche B:14:P1.7,16 ou cas d'IIM de séro-groupe inconnu.

1.2. Caractérisation des souches invasives

Le CNR réalise un phénotypage complet (séro-groupe ; sérotype ; séro- sous-type) et l'antibiogramme des souches de méningocoque qu'il reçoit de l'ensemble des laboratoires de bactériologie. Il contribue à la surveillance des clones épidémiques potentiels par typage moléculaire de *N. meningitidis* par MLST (Multi Locus Sequence Typing).

1.3. Analyse des données

Le calcul des taux d'incidence prend en compte l'évolution avec le temps des critères de déclaration et le taux de participation des cliniciens et biologistes à la DO [1]. Les chiffres de population utilisés sont ceux des estimations de l'Insee. Les proportions ont été comparées en utilisant le test du χ^2 . Pour la Seine-Maritime, sont pris en compte les cas résidant de façon permanente ou occasionnelle dans le département. Les données pour 2006 sont provisoires.

2. Résultats

De janvier 2003 à décembre 2006, le nombre total de cas d'IIM survenus en Seine-Maritime et déclarés à la Ddass était de 147 (32 en 2003, 28 en 2004, 42 en 2005 et 45 en 2006). Le taux d'incidence moyen annuel est passé de 2,4 en 2003–2004 à 3,5 pour 100 000 en 2005–2006. Sur les mêmes périodes, il était de 1,6 et 1,5 pour 100 000 sur le reste de la France.

En 2006, 3 départements avaient un taux d'incidence supérieur à 2,5 cas pour 100 000 : la Seine-Maritime (3,6), les Alpes de Haute Provence (3,6) et le Pas-de-Calais (2,6).

2.1. Répartition par sérogroupes

En Seine-Maritime, le séro-groupe était connu pour 127 cas et parmi eux, la proportion d'IIM appartenant au séro-groupe B est de 87 % en 2003, 82 % en 2004 et 89 % en 2005. Ces proportions ont toujours été plus élevées que les proportions nationales durant les mêmes années. En 2006, la proportion d'IIM B était plus faible (65 %) car le début d'année a été caractérisé par une augmentation du nombre d'IIM liées au séro-groupe C. Le seuil départemental d'alerte (2 cas pour 100 000 en 52 semaines avec au moins 5 cas) fixé par le conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) pour les IIM C n'a pas été franchi.

Jusqu'en 1996, le taux d'incidence des IIM B était autour de 0,5 cas pour 100 000, taux comparable à la moyenne nationale. Il a augmenté et atteint 1,4 en 1997, incidence près de 3 fois supérieure à celle calculée pour le reste de la France (0,5 pour 100 000). L'incidence des IIM B a par la suite diminué puis réaugmenté en 2003 et en 2005 atteignant un taux d'incidence de 2,7 cas pour 100 000, taux 3 fois supérieur à la moyenne dans les autres départements (0,8 cas pour 100 000) (Fig. 1).

2.2. Caractérisation des souches

Parmi les 101 cas d'IIM de séro-groupe B déclarés à la Ddass de Seine-Maritime au cours de la période 2003–2006, 74 (74 %) ont conduit à l'isolement d'une souche de *N. meningitidis* pour laquelle un phénotypage a été réalisé au CNR. On a retrouvé le phénotype 14:P1.7,16 pour 48 (65 %) d'entre elles alors que sur le reste de la France ce phénotype a été identifié pour 5 % des souches typées.

La proportion de souches B:14:P1.7,16 qui ont été isolées en Seine-Maritime par rapport au nombre total en France était de 43 % en 2003, 53 % en 2004, 32 % en 2005 et de 30 % en 2006.

L'ensemble des souches B:14:P1.7,16 typées par MLST, en France, appartiennent au même complexe clonal ST-32.

2.3. Caractéristiques des cas

Entre 2003 et 2006, le nombre total de cas d'IIM à B:14:P1.7,16, confirmés et possibles survenus en Seine-Maritime a été respectivement de 48 et 46, correspondant à

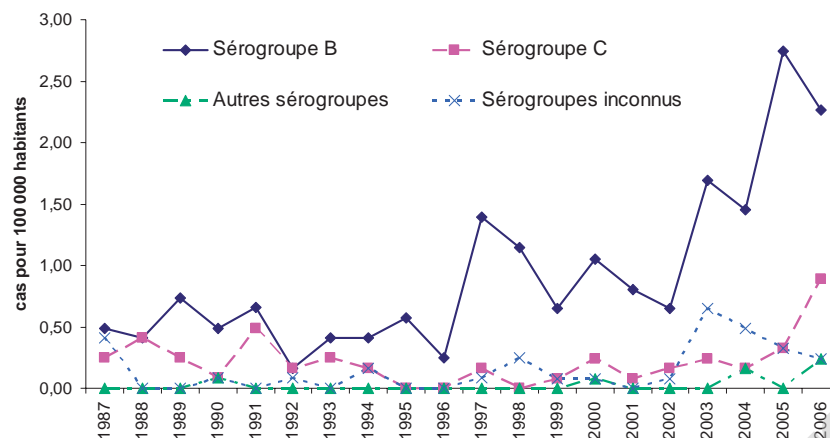


Fig. 1. Taux d'incidence des IIM en Seine-Maritime par année et par sérotype (*données provisoires 2006).

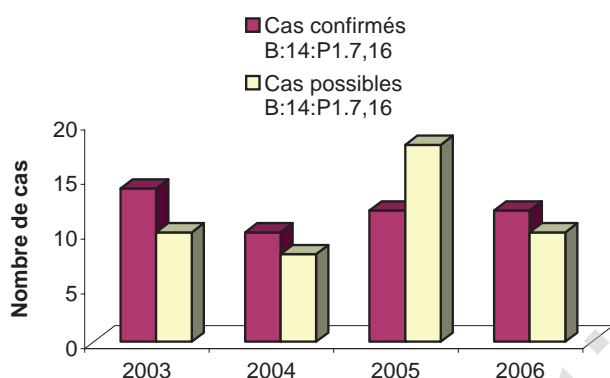


Fig. 2. Nombre de cas liés de façon certaine ou possible à la souche B:14:P1.7,16 en Seine-Maritime (2003–2006).

des taux d'incidence moyens annuels de 0,9 cas pour 100 000 (Fig. 2).

2.3.1. Répartition géographique

Depuis 2003, 42 % des cas confirmés ou possibles sont survenus chez des personnes résidant de façon permanente ou occasionnelle, dans une zone regroupant 6 cantons comprenant la ville de Dieppe et des communes environnantes (84 500 habitants). Dans ce secteur, l'incidence moyenne annuelle des cas confirmés et possibles d'IIM à B:14:P1.7,16 est de 11,5 pour 100 000, près de 10 fois supérieure à la celle dans le reste du département (1,2 pour 100 000).

2.3.2. Âges

Parallèlement à l'augmentation d'incidence des IIM de groupe B en Seine-Maritime, la proportion de cas âgés de moins de 5 ans est passée de 54 % en moyenne avant 2002 à 36 % sur la période 2003–2006 ($p < 0,05$).

Entre 2003 et 2006, 34 % des cas liés de façon certaine ou possible à la souche B:14:P1.7,16 étaient âgés de moins de 5 ans, et 84 % de moins de 20 ans.

Sur Dieppe entre 2003 et 2006, les taux moyens annuels les plus élevés observés concernaient les enfants âgés de

1–4 ans (75,4/100 000), les moins de 1 an (46,4/100 000) et les adolescents de 15–19 ans (37,2/100 000).

2.3.3. Sévérité des cas

La létalité des IIM de sérotype B en Seine-Maritime sur la période 2003–2006 est de 17 % (17/101) alors qu'elle était de 8,5 % pour le reste de France ($p = 0,01$). La proportion d'IIM B avec *purpura fulminans* était de 43 contre 23 % pour le reste de la France ($p < 0,001$).

Depuis le 1^{er} janvier 2003, la proportion de cas confirmés B:14:P1.7,16 pour lesquels la notion de *purpura fulminans* était rapportée par les cliniciens était de 49 %, le nombre de décès de 10 soit une létalité de 21 % (Tableau 1). La létalité dépasse 40 % chez les enfants de moins de 5 ans.

2.4. Situation dans les départements voisins

Le nombre de souches invasives B:14:P1.7,16 a augmenté en 2005 et 2006 dans d'autres départements français principalement localisés dans le nord-ouest : Pas-de-Calais, Calvados, Somme et Nord. L'ensemble de ces départements compte 43 % des souches B:14:P1.7,16 isolées en France en 2005–2006 et 8 % de la population française.

Même si on observe une augmentation d'incidence des IIM B dans le Calvados (0,5 en 2003 à 1,5 en 2006), les taux d'incidence des IIM B ne dépassent pas à 1,5 cas/100 000 dans les 4 départements et les taux d'incidence des cas confirmés B:14:P1.7,16 en 2006 sont inférieurs à celui de la Seine-Maritime (1,0) : Calvados (0,5), Pas de Calais (0,4), Somme (0,4), Nord (0,2).

Tableau 1
Présence de *purpura fulminans* et létalité des cas confirmés d'IIM B:14:P1.7,16 par groupes d'âges (2003–2006)^a

	Nombre de cas	<i>Purpura fulminans</i>	Létalité
Moins de 5 ans	16	9 (56)	7 (44)
5 à 14 ans	14	6 (43)	0 (0)
15 à 19 ans	12	6 (50)	2 (17)
20 ans et plus	6	2 (33)	1 (17)
Total	48	23 (48)	10 (21)

^a Effectifs et pourcentages entre parenthèses.

3. Conclusion

Une hyperendémicité des IIM liées à la souche B:14:P1.7,16 appartenant au complexe clonal ST32 persiste en Seine-Maritime, essentiellement sur Dieppe et ses environs. Elle affecte plus particulièrement les nourrissons, les enfants de 1–4 ans et les adolescents. Le seuil épidémique [2] (survenue de 3 cas ou plus en moins de 3 mois associée à une incidence supérieure ou égale à 10 cas/100 000, en l'absence de contact direct entre les cas) n'a jamais été franchi à ce jour.

On retrouve la notion d'épidémies prolongées liées à des souches proches appartenant au même complexe clonal en Norvège ou en Grande Bretagne [4,5], épidémies caractérisées par des taux d'incidence élevée chez les adolescents et une forte proportion de formes graves.

En Seine-Maritime, la létalité et la proportion élevée de cas avec notion de *purpura fulminans* traduisent la virulence de la souche. Cette situation génère une inquiétude importante dans la population et nécessite le maintien de la vigilance des professionnels de santé. Des campagnes d'information du grand public pour une détection précoce des cas sont régulièrement réalisées par les partenaires locaux.

Il n'existe pas de vaccin polyosidique capsulaire contre le méningocoque B comme il en existe contre les groupes A, C, W135, Y. Au vu des données épidémiologiques et des études d'immunité croisée réalisées en collaboration au CNR et au National Institute of Public Health d'Oslo [6], le conseil supérieur d'hygiène publique de France a recommandé l'utilisation d'un vaccin fabriqué en Norvège (MenBvac[®]) à partir de vésicules de membranes externes contre une souche de phénotype proche B:15:P1.7,16 [7,8] pour une vaccination des 1–19 ans en Seine-Maritime. La campagne a démarré en juin 2006 sur 3 cantons du secteur de Dieppe auprès des 1–5 ans. Le schéma de vaccination repose sur 3 doses administrées à 6 semaines d'intervalle suivi d'un rappel 10 mois après. La campagne s'élargira vers les tranches d'âges supérieures et sur

le reste du département en fonction de la disponibilité des lots de vaccin.

La circulation de la souche B:14:P1.7,16 n'est pas limitée à la Seine-Maritime et concerne, dans une moindre mesure, des départements principalement localisés dans le Nord et Nord-Ouest de la France (Pas-de-Calais, Somme, Calvados, Nord). L'installation de la souche B:14:P1.7,16 dans ces 4 départements est assez récente et entraîne à ce jour, une augmentation limitée de l'incidence des IIM de sérogroupe B. La vaccination est également recommandée pour les contacts des cas confirmés B:14:P1.7,16 sur l'ensemble du territoire national [9].

En Seine-Maritime, la surveillance épidémiologique renforcée des IIM liées à la souche B:14:P1.7,16 impliquant la Ddass, la Cire, l'InVS, et le CNR est maintenue.

Références

- [1] Parent du Châtelet I, Taha MK. Les infections invasives à méningocoques en France en 2005. Bull Epidemiol Hebd 2005;49:383–7.
- [2] Étude de l'augmentation du nombre d'infections à méningocoque — Département de Seine-Maritime. Rapport InVS septembre 1998.
- [3] Direction générale de la santé. Circulaire N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques.
- [4] Cartwright KAV, Stuart JM, Noah ND. An outbreak of meningococcal disease in Gloucestershire. Lancet 1986;ii:558–61.
- [5] Bjorn EK, Birger S, Bjarne B, et al. An outbreak of group B meningococcal disease: tracing the causative strain of *Neisseria meningitidis* by DNA fingerprinting. J Clin Microbiol 1986;23:764–7.
- [6] Taha MK, Zarantonelli ML, Alonso JM, et al. Use of available outer membrane vesicle vaccines to control serogroup B meningococcal outbreaks. Vaccine; 2006 [Epub ahead of print].
- [7] Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccines against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991;38:1093–6.
- [8] Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. Vaccine 2003;21:734–7.
- [9] Direction générale de la santé. Circulaire du 8 juin 2006 relatif à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16.

Table ronde : Méningocoque : « l'épidémie normande »
« L'épidémie normande » : le vaccin MenBvac™
Norman epidemics: MenBvac™ vaccine

D. Floret

Service d'urgence et de réanimation pédiatriques, université Claude-Bernard-Lyon-I, hôpital Édouard-Herriot, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 18 avril 2007

Mots clés : Méningocoque ; Vaccins

Keywords: Meningococcal infections; Bacterial vaccines; Disease outbreaks, prevention and control

Le méningocoque B est le germe le plus souvent impliqué dans l'étiologie des infections invasives à méningocoque en Europe, notamment en France (66 % des infections en 2005). Alors que l'on dispose de vaccins dirigés contre les sérogroupes A, C, Y, W135, il n'en est pas de même pour le méningocoque B. La parenté structurelle entre le polysaccharide capsulaire et les hydrates de carbone composant de nombreux tissus humains explique l'impossibilité d'obtenir une réponse immune avec de tels vaccins, qui exposent en outre à des réactions d'auto-immunité.

La survenue dans divers pays d'épidémies d'infections invasives à méningocoques liées à des souches spécifiques de méningocoques B a conduit à la mise au point de vaccins particuliers, dirigés contre une souche de méningocoque B et au développement du concept du « vaccin à la carte » [1].

La situation d'hyperendémie observée depuis 2003 dans le département de Seine Maritime, liée à la souche B:14: P1-7,16, représente un champ d'application de cette stratégie par l'utilisation du vaccin MenBvac™.

1. Vaccin MenBvac™

Ce vaccin est préparé à partir des vésicules membranaires (OMV) qui expriment l'ensemble des protéines d'enveloppe d'une souche de méningocoque épidémique. Les vésicules membranaires sont extraites par détersion de la bactérie puis

purifiées pour ramener la quantité de lipopolysaccharides (LPS) à des taux non toxiques et pour enlever les agrégats de protéines dénaturées. Ce vaccin dit « norvégien » a été mis au point par le Norwegian Institute of Public Health (NIPH) pour faire face à une épidémie d'infections liée à la souche B:15: P1-7, 16 du complexe clonal ST-32. Une dose de vaccin contient 25 µg de vésicule membranaire de *Neisseria meningitidis* groupe B souche 44/76 adsorbé sur hydroxyde d'aluminium.

Deux autres vaccins du même type ont été à ce jour fabriqués :

- le vaccin dit « cubain » dirigé contre la souche épidémique B:4:P1,15 du complexe clonal ST-32 ;
- le vaccin « Nouvelle-Zélande » dirigé contre la souche épidémique B:4:P1,4 du complexe clonal ST-41/44. Ce vaccin est actuellement en cours de développement en Nouvelle-Zélande [2].

2. Évaluation du vaccin MenBvac™

2.1. Immunogénicité

La détermination de l'activité bactéricide du sérum (SBA) du sujet vacciné vis-à-vis de la souche ciblée représente le critère admis d'évaluation de l'immunogénicité des vaccins méningococciques [3,4]. Le titre SBA est défini par la réciproque de la dilution du sérum testé permettant d'obtenir une réduction d'au moins 50 % de la viabilité de la souche testée.

Adresse e-mail : daniel.floret@chu-lyon.fr (D. Floret).

Les titres corrélés avec une efficacité clinique sont d'au moins 4 lorsque l'on utilise le complément humain, d'au moins 8 lorsqu'on utilise le complément de lapin. Le second critère d'immunogénicité reconnu est la multiplication (comparé au titre pré vaccinal) par au moins 4 du titre SBA mesuré 4 à 6 semaines après la dernière dose de vaccin.

Entre 1987 et 2004, plus de 180 000 sujets ont été exposés au MenBvac™ (360 000 doses vaccinales administrées) au cours de 28 études cliniques menées majoritairement en Norvège. Environ 85 % du total des études ont été réalisés chez des adultes et adolescents de plus de 13 ans, et ont inclus un faible nombre de nourrissons et de jeunes enfants. Le dossier comprend des études randomisées, contrôlées, comparant MenBvac™ à d'autres vaccins méningococciques B (notamment la souche cubaine et la souche néo-zélandaise), au vaccin méningococcique C conjugué ainsi qu'une étude de non-infériorité versus un groupe historique. Dans les études rapportées, le pourcentage de sujets ayant multiplié leur titre SBA par un facteur d'au moins 4 vis-à-vis de souches homologues, 6 semaines après la 2^e dose et la 3^e dose, est respectivement de :

- chez les adultes 52–88 % et 65–96 % [2,5] ;
- chez les adolescents : 49–80 % et 61–96 % [3,5,6] ;
- chez les enfants de 2–4 ans : 75 et 98 % [7] ;
- chez les nourrissons de moins de 1 an : 96 et 98 % [7].

Il existe une protection croisée contre d'autres souches, mais celle-ci est inconstante et variable selon les études et les tranches d'âge. Elle est faible chez les nourrissons.

2.2. Efficacité [3,8]

Une grande étude d'efficacité a été réalisée en Norvège entre 1988 et 1991 et a inclus 172 000 enfants âgés de 13 à 14 ans [8] qui ont reçu 2 doses de vaccin ou un placebo à 6 semaines d'intervalle. Durant la période de surveillance de 29 mois, l'efficacité globale du vaccin n'a été estimée qu'à 57 % (IC 95 % = 21–87 %). La quasi-totalité des cas observés chez les vaccinés est survenue au-delà de 10 mois après la vaccination.

L'efficacité diminue en effet avec le temps passant de 87 % (IC 95 % = 62–100 %) dans les 10 premiers mois à 30 % seulement dans la période allant de 21 à 29 mois après la vaccination. Cette perte d'efficacité est corrélée à la chute de l'activité bactéricide du sérum. Bien que le schéma vaccinal à 2 doses ait permis l'arrêt de l'épidémie norvégienne [8], ces constatations ont amené à proposer l'administration d'une 3^e dose 10 mois après la seconde, avec à l'appui une étude [3] qui montre que 6 semaines après cette 3^e dose 96 % des sujets ont un taux de SBA \geq 4 et que le pourcentage de sujets ayant multiplié par au moins 4 leur taux de SBA est de 96 %. Ces chiffres se maintiennent 1 an plus tard à respectivement 85 et 81 %. La moyenne géométrique des anticorps qui est de 2,7 à 10 mois postdose n° 2, s'élève 6 semaines après la dose n° 3

à 62,3, et se maintient à un taux 5 fois plus élevé que le taux à 10 mois postdose n° 2.

2.3. Tolérance

2.3.1. Chez l'adulte et l'adolescent [2,6,7,9]

L'analyse de l'ensemble des données de tolérance chez l'adulte et l'adolescent issues des études cliniques contrôlées (correspondant à plus de 140 000 sujets exposés à MenBvac™) a permis de conclure à une tolérance globale satisfaisante du vaccin. Les effets secondaires rapportés concernent principalement des douleurs au site d'injection (plus de 50 % des cas) et de céphalées (40–50 % des cas) transitoires et de faible intensité. Les événements rapportés en pharmacovigilance (511 cas, 330 dans le groupe vacciné versus 181 dans le groupe placebo) chez les adolescents sont de même nature. Ces effets indésirables sont généralement transitoires et d'intensité faible à modérée.

Des observations d'atteintes neurologiques graves survenues dans les 6 semaines suivant l'injection du vaccin MenBvac™ ont été rapportées [9] : 1 cas de myélopathie, 1 cas de syndrome encéphalomyélinique myalgique, 1 cas de myélite transverse aiguë, 1 cas de syndrome de Guillain-Barré et 1 cas d'atteinte démyélinisante. En revanche, une étude épidémiologique portant sur 345 000 adolescents n'a pas mis en évidence d'élévation significative du risque d'atteinte démyélinisante et inflammatoire dans les 60 jours après la vaccination.

2.3.2. Chez le jeune enfant et le nourrisson [7]

Les études menées chez le jeune enfant et le nourrisson étaient de plus faible effectif (en moyenne 60 sujets pour chacune des études). Les réactions postvaccinales prédominantes n'ont pas été différentes de celles couramment observées dans les populations d'enfants et nourrissons vaccinés par d'autres vaccins pédiatriques : douleur/érythème au site d'injection, irritabilité, troubles du sommeil, modification du comportement, fièvre, vomissement et diarrhée. Ces effets indésirables transitoires et d'intensité faible à modérée surviennent en général dans les 2–3 jours suivant la vaccination. Aucun cas grave n'a été signalé pour ces tranches d'âge. Par ailleurs, aucun cas de réaction anaphylactique n'a été signalé durant les études cliniques.

Ces données rassurantes sont confirmées par l'expérience néo-zélandaise, avec toutefois un vaccin différent [2].

3. Le vaccin MenBvac™ est-il adapté à la situation normande ?

L'immunogénicité du vaccin MenBvac™ est radicalement différente selon qu'il est appliqué à des souches homologues ou hétérologues. Or, ce vaccin a été préparé à partir de la souche B:15: P1-7, 16 responsable de l'épidémie norvégienne alors que l'épidémie normande est liée à une souche B:14: P1-7, 16. Doit-on considérer ces 2 souches comme homologues ?

En fait, la réponse vaccinale est majoritairement dirigée contre la protéine PorA qui définit le séro- sous-type [10]. La

souche épidémique de Normandie partage le même sous-type P1-7, 16 que la souche de Norvège. Ces 2 souches en outre appartiennent au complexe clonal ST-32. Enfin, l'activité bactéricide du sérum des adolescents norvégiens vaccinés avec le vaccin MenBvac™ a été étudiée vis-à-vis de la souche normande par le CNR français du méningocoque et le NIPH : l'activité SBA est similaire contre la souche norvégienne et la souche normande [1] : données du CNR.

On peut donc conclure que la « souche normande » et la « souche norvégienne » sont des souches homologues et que MenBvac™ est adapté à la situation épidémique de Normandie.

4. Le schéma vaccinal proposé

On a vu que le schéma à 2 doses procurait un taux de protection médiocre et limité dans le temps [8]. Des études ultérieures ont montré qu'une 3^e dose, administrée, soit en primo-vaccination [7], soit en rappel [3,5,10] renforçait et prolongeait la protection. Une nouvelle étude [6] réalisée chez 374 adolescents a exploré l'immunogénicité de MenBvac™ administré selon un schéma à 3 doses à 6 semaines d'intervalle suivies d'un rappel 10 mois plus tard. Vis-à-vis de la souche norvégienne, 93 % des sujets ont 6 semaines après le rappel une activité SBA supérieure ou égale à 4, activité qui se maintient chez 64 % des sujets 1 an plus tard. Des résultats similaires sont obtenus vis-à-vis de la souche normande.

5. Conclusion

Les données actuellement disponibles permettent d'établir l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin MenBvac™ vis-à-vis des souches de méningocoque B homologues à la souche norvégienne avec un profil de tolérance acceptable. Toutefois, les données concernant les jeunes enfants et les nourrissons sont limitées. Les études réalisées permettent de prédire une bonne efficacité vis-à-vis de la souche normande qui peut être

considérée comme homologue. Un schéma vaccinal à 3 doses suivies d'un rappel à 1 an procure une meilleure réponse et surtout permet d'espérer une protection de plus longue durée. C'est de ce fait le schéma qui a été choisi dans le cadre de la campagne normande.

Références

- [1] Holst J, Feiring B, Naess LM, et al. The concept of « tailor made » protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. *Vaccine* 2005;23:2202–5.
- [2] Thornton V, Lennon D, Rasanathan K, et al. Safety and immunogenicity of New Zealand strain meningococcal serogroup B OMV vaccine in healthy adults: beginning of epidemic control. *Vaccine* 2006;24:1395–400.
- [3] Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2003;21:734–7.
- [4] Borrow R, Andrews N, Gildblatt D, et al. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection. *Infect Immun* 2001;69:1568–73.
- [5] Perkins BA, Jonsdottir K, Briem H, et al. Immunogenicity of two efficacious outer membrane protein-based serogroup B meningococcal vaccines among young adults in Iceland. *J Infect Dis* 1998;177:683–91.
- [6] Feiring B, Fuglesang J, Oster P, et al. Persisting immune responses indicating long-term protection after booster dose with meningococcal group B outer membrane vesicle vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:790–6.
- [7] Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomised controlled trial in Chile. *Jama* 1999;281:1520–7.
- [8] Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991;338:1093–6.
- [9] Aavisland PJ, Bjune G, Aasen S, et al. Adverse events following vaccine or placebo injection in an efficacy trial of an outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norwegian secondary schools 1998–1991. *NIPH Ann* 1991;14:133–4.
- [10] Rosenqvist E, Hoiby EA, Wedege E, et al. Human antibody responses to meningococcal outer membrane antigens after three doses of the Norwegian group B meningococcal vaccine. *Infect Immun* 1995;63:4642–52.

Table ronde : Méningocoque : « l'épidémie normande »

Prise en charge des infections invasives à méningocoques en DDASS de Seine-Maritime

Coverage of meningococcal infections by local health authorities in Seine-Maritime

C. Sesboüé

Direction départementale des affaires sanitaires et sociales de Seine-Maritime, immeuble « Le Mail », 31, rue Malouet, BP 2032, 76040 Rouen cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Méningocoques ; Épidémiologie ; Vaccins

Keywords: Meningococcal infections; France; Meningococcal vaccines

Les infections invasives à méningocoques (IIM) font partie des maladies soumises à une déclaration obligatoire immédiate auprès des autorités sanitaires. À ce titre, elles font l'objet d'un suivi épidémiologique tant au niveau départemental par la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) et la Cellule d'intervention régionale en épidémiologie (CIRE), qu'au niveau national par la Direction générale de la santé (DGS), l'Institut de veille sanitaire (InVS), et le Centre de référence des méningocoques (CNR).

1. Une hyperendémie d'IIM en Seine-Maritime

Depuis 2003, le département connaît une situation d'hyperendémie qui persiste et s'aggrave avec 2 caractéristiques particulières :

- une majorité de cas dus à un méningocoque de séro groupe B, et parmi eux une représentation importante d'une souche particulière dite B :14 P :1–7,16, identifiée dans le département depuis 1987, responsable de formes graves, notamment à type de purpuras fulminans ;

- une zone du département plus touchée que le reste du territoire, la région dieppoise, avec toutefois une diffusion relative de cette souche dans le reste du département (Tableau 1).

Cela génère une vive émotion dans la population, chez les médias et les élus qui se mobilisent, tout au long de l'année 2003 et les années suivantes, alors que dans un même temps, en l'absence de vaccin « polyvalent » efficace sur l'ensemble des sérogroupes B, la DDASS s'associe avec ses partenaires locaux et nationaux pour mettre en place des mesures spécifiques. Celles-ci ont pour objectif une meilleure connaissance de la maladie par la population, le diagnostic et la prise en charge précoces, ainsi que la formation et l'information des professionnels de santé, médecins et soignants afin d'améliorer le pronostic des malades.

2. Principales mesures mises en place

- Adaptation des protocoles internes d'intervention autour des cas, modifiés régulièrement au fur et à mesure des expériences engrangées afin d'obtenir une réactivité optimale dans la mise en place des chimioprophylaxies en s'appuyant sur tout le réseau de partenaires concernés ;

Adresse e-mail : Claire.SESBOUE@sante.gouv.fr (C. Sesboüé).

Tableau 1
Nombre de cas annuels d'infections invasives à méningocoques observées en Seine-Maritime

Année	Nombre de cas	Décès	Groupe B	Arrondissement de Rouen	Arrondissement du Havre	Arrondissement de Dieppe	Total	
				B :14 P :1–7,16 confirmés CNR	B :14 P :1–7,16 confirmés CNR	B :14 P :1–7,16 confirmés CNR	B	B :14 P :1–7,16 confirmés CNR
2003	32	8	21	2	2	10		
2004	28	4	19	0	1	10		
2005	42	5	34	5	2	6		
2006	45	5	28	3	0	9		
Total	147	22	102	10	5	35	102	50

CNR : centre de référence des méningocoques.

- organisation avec le soutien des hôpitaux de référence et du CHU de Rouen de soirées de formation–information en direction des médecins généralistes, pédiatres, médecins et infirmières de PMI, et des services de promotion de la santé à l'école ;
- nombreuses interventions auprès des médias, tant locaux que nationaux, pour informer et sensibiliser la population à l'indispensable vigilance devant l'apparition de signes pouvant évoquer cette pathologie ;
- conception, 3 années de suite, de plaquettes et d'affiches d'information élaborées en concertation avec les partenaires sanitaires. Celles-ci ont été diffusées grâce à la mobilisation de l'éducation nationale auprès de tous les jeunes du département, ainsi qu'auprès des médecins généralistes et pédiatres, services d'urgences hospitaliers, PMI, pharmacies et tous les lieux publics dès que le responsable en fait la demande ;
- organisation de nombreux points de presse dont certains ont bénéficié de la présence d'autorités nationales de la DGS, de l'InVS ;
- mise en place d'un numéro Azur en direction de la population afin qu'elle trouve des réponses à ses interrogations sur la situation départementale ;
- mise en ligne sur le site Internet de la DDASS/DRASS d'informations utiles ;
- collaboration avec une association, antenne locale de l'association nationale Audrey, créée à Dieppe par la mère d'un jeune adolescent décédé d'un purpura fulminans.

3. La décision de vacciner

Par ailleurs, cette situation, caractérisée par un excès de cas largement imputable à la présence persistante de la souche B :14 P :1–7,16 installée durablement dans le département, a posé aux experts la question de l'opportunité de se rapprocher des services de santé publique de la Norvège, qui, confrontée il

y a quelques années à une épidémie liée à une souche très voisine de la souche normande, a conduit l'institut norvégien à mettre au point un vaccin spécifique. Celui-ci, utilisé sur environ 180 000 jeunes, a été testé sur les sérums de malades et l'efficacité *in vitro* sur la souche normande a pu être vérifiée.

Dans ce contexte de vive inquiétude, l'existence de cette éventuelle possibilité vaccinale, parfaitement connue tant des professionnels que de la population, a suscité une attente très forte largement relayée par les élus locaux. Ainsi, après l'avis positif des experts, et bien que le seuil épidémique n'ait jamais été dépassé, le ministre de la santé a pris la décision de mettre en œuvre, sous la responsabilité de la DDASS, une vaccination par le vaccin dit norvégien pour tous les jeunes de 1 à 19 ans du département de Seine-Maritime. Cette vaste opération de santé publique ne peut se mettre en place qu'en étapes successives avec, dans un premier temps, l'utilisation du stock déjà disponible et le ciblage de la population la plus touchée, c'est-à-dire les enfants âgés de 1 à 5 ans résidant dans 3 cantons dieppois.

Ainsi, avec la collaboration active du CHU de Rouen, de l'hôpital de Dieppe, de la CPAM, de l'éducation nationale, de la PMI et de la médecine libérale, un vaste dispositif, organisé dans une école de formation ayant mis à disposition ses locaux, a été mis en place et a permis de vacciner plus de 2800 enfants (65 % de la population concernée) qui ont reçu 2 doses, l'une au début de l'été et la deuxième fin juillet et début août 2006. Après des aléas de production, l'administration de la troisième dose pour ces mêmes enfants est prévue pour le mois de février, dans l'attente de la mise à disposition d'autres lots en fonction des éventuelles difficultés de production et qualification.

L'objectif prioritaire est de poursuivre le processus vaccinal pour les enfants déjà engagés dans la vaccination et de l'étendre aux autres cantons dieppois et aux autres tranches d'âge concernées avant son extension au reste du département, dans l'attente éventuelle d'autres stratégies vaccinales.

Table ronde : Devenir du capital osseux de l'enfant (GEMCP)

Devenir osseux de l'enfant avec résistance à la PTH

Consequences of PTH resistance on adult bone

A. Linglart

Service d'endocrinologie pédiatrique, Inserm U561 et Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 05 avril 2007

Mots clés : Pseudohypoparathyroïdie ; Ossification

Keywords: Pseudohypoparathyroidism; GNAS protein; Ossification, ectopic

L'association hypocalcémie–hyperphosphatémie–taux plasmatiques élevés de parathormone (PTH) définit la résistance à la PTH ou pseudohypoparathyroïdie (PHP). On distingue plusieurs types de PHP selon leurs manifestations cliniques et leur origine génétique, elles ont toutes en commun une diminution de l'expression de la protéine $G\alpha_s$ dans le tubule rénal. La PHP de type Ia (PHP Ia), la forme la plus fréquente, est une maladie génétique de transmission maternelle, caractérisée par un syndrome clinique, l'ostéodystrophie d'Albright (retard de croissance, obésité, retard mental, anomalies osseuses et ossifications ectopiques) et par des résistances à des hormones (PTH, TSH par exemple) ayant en commun leur liaison à des récepteurs couplés aux protéines G. Au sein des familles de PHP Ia, certains patients présentent uniquement les anomalies cliniques, sans résistance hormonale et sont désignés comme pseudo pseudohypoparathyroïdie (PPHP). En 1990, des mutations hétérozygotes du gène *GNAS* codant pour la sous-unité α stimulatrice de la protéine G ($G\alpha_s$) ont été identifiées chez les patients atteints de PHP Ia [1]. La PHP Ib, maladie génétique à transmission maternelle, se manifeste par une résistance à la PTH et parfois à la TSH, sans anomalie clinique associée. En 2003, des délétions d'une partie du gène *STX16*, entraînant une diminution de l'expression de $G\alpha_s$ ont été identifiées chez environ 50 % des patients PHP Ib [2,3]. L'os peut être affecté de différentes façons chez ces patients, par les taux élevés de PTH

favorisant une déminéralisation, par des compressions secondaires aux ossifications ectopiques ou aux calcifications intracrâniennes, par des complications ostéoarticulaires dégénératives secondaires à la dysplasie osseuse.

1. Ossifications ectopiques

Il faut probablement distinguer les calcifications intracrâniennes des ossifications ectopiques. Les calcifications intracrâniennes peuvent se voir dans toutes les situations d'hypocalcémie (PHP de tout type, hypoparathyroïdies de toutes causes, mutations du récepteur calcium) [4] et sont constituées de dépôts de calcium. Elles peuvent se compliquer, principalement du fait de leur localisation : par exemple, mouvements anormaux associés à des calcifications des noyaux gris centraux [5]. Dans la série de Saint-Vincent-de-Paul, 2 patients avec une PHP Ia sur les 9 explorés, avaient des calcifications intracrâniennes.

Les ossifications ectopiques (aussi appelées *osteoma cutis*) peuvent apparaître n'importe où, probablement plus facilement sur les zones de frottement (plante des pieds, coudes, ceinture) ou après un traumatisme. Elles sont constituées d'une véritable structure osseuse qui se forme dans la peau ou les ligaments, à partir des cellules mésenchymateuses (équivalent d'os membraneux). Elles sont quasi pathognomoniques des anomalies génétiques de *GNAS* (PHP Ia). Dans notre série de 22 patients avec une PHP Ia (tous ont une mutation de *GNAS*), 11 avaient des ossifications ectopiques. La forme extrêmement sévère de ces ossifications est appelée hétéroplasie osseuse progressive ;

Adresse e-mail : linglart@ccr.jussieu.fr (A. Linglart).

elle est due à une mutation hétérozygote de *GNAS* d'origine paternelle. L'évolution de ces ossifications est imprévisible : extension aboutissant à une invalidité complète [6], gène fonctionnel nécessitant une exérèse chirurgicale, régression spontanée. Il existe plusieurs observations d'ossifications extensives des ligaments vertébraux entraînant une myélopathie compressive [7]. Aucun traitement médical permettant de prévenir ou contrôler ce processus d'ossification n'a été évalué ou même rapporté.

2. Densité osseuse

Il est connu depuis longtemps que la densité osseuse des PHPs peut être diminuée.

Les modèles animaux n'ont fourni que peu de renseignements sur les anomalies osseuses associées aux PHPs. Tout d'abord, il n'y a pas à ce jour, de modèle animal de PHP Ib. De plus, les souris qui ont une mutation de *Gnas*, mimant la PHP Ia, ne développent pas d'ossifications ectopiques et n'ont pas d'éléments dysplasiques osseux [1]. Il faut cependant noter que la masse osseuse des souris avec une délétion de l'exon 1 de *Gnas* diminue nettement entre 5 mois et 1 an [8].

Il est difficile d'affirmer clairement les conséquences sur la densité osseuse des PHPs, car la plupart des séries, portant sur peu de sujets, mélangent les PHP Ia et Ib. La PHP Ib est due à un défaut d'expression tissu-spécifique de $G\alpha_s$ et ne comporte pas de dysplasie osseuse. Elle est très souvent associée, au moment du diagnostic, à des signes d'hyperparathyroïdie (résorption sous-périostée, tumeurs brunes) (Fig. 1) [9,10] et parfois de rachitisme. Chez ces patients, la densité minérale osseuse est diminuée, d'autant plus que le taux de PTH est élevé. Cette ostéopénie, ou parfois même ostéoporose, s'accompagne d'une augmentation des marqueurs de résorption osseuse [11]. La PHP Ia, due à une haplo-insuffisance de $G\alpha_s$, a un phénotype osseux propre (l'ostéodystrophie d'Albright). Elle s'accompagne beaucoup plus rarement de

signes de résorption osseuse, et reste associé à l'idée que l'os est, comme le rein, « résistant » à la PTH. Aucune étude clinique n'a démontré cette hypothèse. Les études in vitro sont contradictoires, Silve et al. ont montré que les fibroblastes de ces patients ne pouvaient pas fabriquer d'AMPC en réponse à une stimulation par la PTH [12], alors qu'une autre équipe a montré que les cellules osseuses en culture d'un patient avec une PHP Ia en étaient capables suggérant ainsi que la cellule osseuse est « sensible » à la PTH [13]. Dans la série de Saint-Vincent-de-Paul ($n = 10$), la densité osseuse rachidienne est en moyenne de $-0,1 \pm 1,6$ DS (min : -3 , max : $+4$). Il faut enfin mentionner le risque d'insuffisance gonadique secondaire à la résistance à la FSH et à la LH, qui peut favoriser l'ostéopénie chez ces patients.

Dans tous les sous-types de PHP et particulièrement la PHP Ib, la densité minérale osseuse est diminuée. Il est donc important de contrôler chez ces patients le taux de PTH sous traitement afin de prévenir l'apparition d'une ostéoporose secondaire à des taux élevés de PTH. Il faut trouver un juste équilibre avec le traitement par les analogues de la vitamine D pour éviter l'hypercalciurie et freiner la sécrétion de PTH. À Saint-Vincent-de-Paul, nous nous étions fixé un seuil de PTH à 150 pg/ml (10–54), mais il faut peut-être être plus strict pour préserver le capital osseux de ces patients.

3. Complications ostéoarticulaires

Méconnues des pédiatres, les conséquences mécaniques de la dysplasie osseuse des PHP Ia sont cependant fréquentes et invalidantes : épiphysiolyse [10], ostéochondrite de genou (observation personnelle), arthrose précoce (hanches ++), douleurs chroniques. Sur 9 patients de plus de 18 ans, 5 ont des complications articulaires : une prothèse de hanche (40 ans), une arthrose diffuse, une arthrose de hanche dégénérative (32 ans) (Fig. 2), 2 arthroses précoces de hanche. Le suivi de ces patients doit comprendre le dépistage de ces complications, et limiter les facteurs aggravants, en particulier l'obésité.

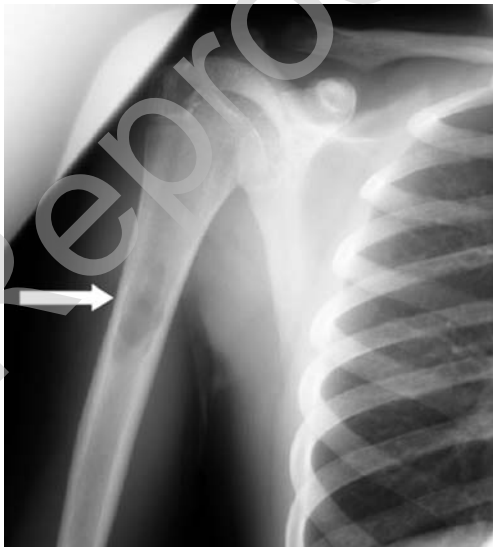


Fig. 1. Tumeur brune de l'humérus chez une patiente atteinte de PHP Ib avec délétion de *STX16* et taux élevé de PTH (37 pmol/l, 1–5,2 pmol/l).



Fig. 2. Arthrose dégénérative chez une patiente atteinte de PHP Ia avec mutation faux-sens de *GNAS*. Noter l'aspect dysplasique des têtes fémorales, le pincement articulaire et l'augmentation d'intensité du toit du cotyle.

4. Conclusion

La PHP est une maladie rare, dont le diagnostic est souvent tardif : $9,2 \pm 6,7$ ans pour les PHP Ia [9], $10 \pm 3,5$ ans pour les PHP Ib (Linglart et Jüepner, données non publiées). Le risque immédiat est l'hypocalcémie, facilement corrigée par le traitement par les analogues actifs de la vitamine D (Unalfa®). Notre prise en charge doit s'attacher à prévenir les complications osseuses (ostéoporose) de ces patients qui touchent probablement tous les types de PHPs, et les complications ostéoarticulaires des PHP Ia, en contrôlant les taux de PTH, en luttant contre l'obésité, l'hypogonadisme et en dépistant des signes neurologiques de compression.

Références

- [1] Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, et al. Mini-review: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004;145:5459–64.
- [2] Bastepe M, Fröhlich LF, Hendy GN, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. *J Clin Invest* 2003;112:1255–63.
- [3] Linglart A, Gensure RC, Olney RC, et al. A novel STX16 deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of GNAS. *Am J Hum Genet* 2005;76:804–14.
- [4] Illum F, Dupont E. Prevalences of CT-detected calcification in the basal ganglia in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neuroradiology* 1985;27:32–7.
- [5] Chen H, Tseng F, Su D, et al. Multiple intracranial calcifications and spinal compressions: rare complications of type Ia pseudohypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005;28:646–50.
- [6] Shore EM, Ahn J, Jan de Beur S, et al. Paternally inherited inactivating mutations of the *GNAS1* gene in progressive osseous heteroplasia. *N Engl J Med* 2002;346:99–106.
- [7] Okada K, Iida K, Sakusabe N, et al. Pseudohypoparathyroidism-associated spinal stenosis. *Spine* 1994;19:1186–9.
- [8] Germain-Lee EL, Schwindinger W, Crane JL, et al. A mouse model of Albright hereditary osteodystrophy generated by targeted disruption of exon 1 of the *Gnas* gene. *Endocrinology* 2005;146:4697–709.
- [9] Linglart A, Carel JC, Garabedian M, et al. GNAS1 Lesions in Pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:189–97.
- [10] Burnstein MI, Kottamasu SR, Pettifor JM, et al. Metabolic bone disease in pseudohypoparathyroidism: radiologic features. *Radiology* 1985;155:351–6.
- [11] Kanatani M, Sugimoto T, Kaji H, et al. Skeletal responsiveness to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;144:263–9.
- [12] Silve C, Santora A, Breslau N, et al. Selective resistance to parathyroid hormone in cultured skin fibroblasts from patients with pseudohypoparathyroidism type Ib. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:640–4.
- [13] Ish-Shalom S, Rao LG, Levine MA, et al. Normal parathyroid hormone responsiveness of bone-derived cells from a patient with pseudohypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1996;11:8–14.

Table ronde : Devenir du capital osseux de l'enfant (GEMCP)

Devenir de l'os de l'enfant né avec un retard de croissance intra-utérin

Bone status in children born small for gestational age

J.-P. Salles

Unité d'endocrinologie, maladies osseuses, gynécologie et génétique, hôpital des Enfants, Inserm U 563, TSA 70034, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse cedex 09, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Ostéoporose ; Retard de croissance intra-utérin

Keywords: Bone growth; Osteoporosis; Infant, small for gestational age

À l'évidence, à tout âge la masse osseuse résulte de la différence entre la quantité accumulée au cours du développement et la perte intervenue après l'arrêt de la croissance. L'ostéoporose, caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture de l'os entraîne une susceptibilité accrue aux fractures et affecte 50 % des femmes et 13 % des hommes au-delà de 50 ans. C'est surtout sur la perte osseuse secondaire que se sont concentrés initialement les efforts de prévention de l'ostéoporose. Toutefois le développement de la masse osseuse, en déterminant le niveau du pic de masse osseuse (PMO), est également impliqué dans le risque d'ostéoporose. Dès 1972 Charles Dent caractérisait l'ostéoporose du sujet âgé comme une pathologie pédiatrique.

Dans cette acquisition du PMO il faut faire une part au conditionnement initial de l'organisme par des facteurs génétiques mais aussi épigénétiques. En effet, une partie de la variabilité du PMO dans une population est explicable par des facteurs génétiques agissant au cours du développement. Certains polymorphismes en cause concernent les gènes codant pour le VDR (récepteur de la vitamine D), le collagène de type I, le récepteur α des estrogènes, l'interleukine 6, le *transforming growth factor β* , ou la LRP5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 5*) pour les plus connus. Cependant, l'épigénétique, modification acquise de l'expression des gènes, occupe également une place significative pour le risque d'ostéoporose. Chez les enfants ayant présenté un retard de

croissance intra-utérin (RCIU), ou plus simplement nés avec un petit poids de naissance au regard de l'âge gestationnel (*small for gestational age*, SGA), la « mémoire » de l'état de « malnutrition » provoque des modifications de programmation de la composition corporelle qui ont des conséquences sur la masse osseuse [1].

1. Données épidémiologiques

La première preuve de programmation du risque d'ostéoporose est le résultat d'une étude de 1995 à Bath au Royaume Uni démontrant une association entre le contenu minéral osseux (CMO) de 153 femmes jeunes et leur poids à l'âge de 1 an [2]. Ce fait a ensuite été confirmé dans une cohorte de sujets âgés à Hertfordshire avec une relation entre le CMO au niveau du rachis et de la hanche, et le poids dans l'enfance, cela après ajustement de facteurs tels que le mode de vie ou l'apport calcique, mais aussi en tenant compte d'un polymorphisme du gène du VDR [3]. Des résultats concordants ont été obtenus dans des études menées aux États-Unis, en Australie et en Scandinavie. Ces études ont précisé qu'il existe aux différentes phases de la vie, à la naissance, en période pubertaire et à l'âge adulte, une relation entre le poids de naissance et la masse ou la densité osseuse. Des facteurs génétiques peuvent en partie expliquer une telle association. Toutefois, une récente étude de jumeaux démontre qu'il existe une relation entre masse osseuse à l'âge adulte et poids de naissance indépendante de tels facteurs [4].

La liaison entre poids de naissance et masse osseuse est observée dès la période néonatale. Elle concerne le CMO

Adresse e-mail : salles.jp@chu-toulouse.fr (J.-P. Salles).

mais aussi la densité minérale osseuse (DMO) valeur moins dépendante de la taille et du poids du sujet que le CMO [5]. L'hypothèse assez admise est qu'il existe une trajectoire individuelle d'acquisition de la masse osseuse déterminée précocement qui se maintient tout au long de la vie particulièrement lors de la puberté. Les études citées plus haut suggèrent donc que le conditionnement anténatal qui s'exprime par le faible poids de naissance, et s'accompagne d'une diminution de la masse osseuse peut conduire à terme à un PMO réduit. Il faut noter que cet impact du poids de naissance sur la DMO, de l'ordre de 10 %, est aussi important que celui du tabagisme maternel durant la grossesse [5]. Ce déficit initial de DMO, susceptible de persister au cours du développement comporte donc un risque potentiel d'ostéoporose à l'âge adulte.

Cet impact du poids de naissance est habituellement interprété comme un phénotype résultant de la restriction in utero (*thrifty phenotype*) tel que défini par David Barker. Ce phénotype initial pèse ensuite de manière durable sur l'expression de certains gènes. Ce phénotype a son origine dans l'épigénétique qui correspond à des modifications post-traductionnelles des histones (acétylation, méthylation ou phosphorylation) ou la méthylation d'îlots CpG au niveau de l'ADN. L'épigénétique a dans ce contexte une composante acquise, due aux conditions dans lesquelles la grossesse a eu lieu, mais également souvent une composante transmise qui transparait dans l'analyse des générations antérieures. Ainsi, le CMO à 9 ans ajusté est lié au poids de naissance de l'enfant mais aussi, après ajustement, à la taille de la mère avant la naissance. Ces phénomènes, qui sont en jeu face à des pressions environnementales telles que la restriction anténatale, sont impliqués dans la programmation à long terme de la fonction des gènes avec des conséquences durables sur le métabolisme et les fonctions cellulaires.

2. Interaction avec l'environnement maternel et du statut en calcium et vitamine D

Diverses carences in utero peuvent amplifier l'impact de la restriction sur le développement de la masse osseuse. Associé ou non à un phénotype de restriction, le statut en vitamine D et calcium durant la grossesse est ainsi lié au CMO postnatal. Des études anciennes (notamment en France) ont montré le rôle de la supplémentation en vitamine D durant la grossesse sur le statut calcique du nouveau-né. Plus récemment la relation entre apport calcique et en vitamine D durant la grossesse et DMO prépubertaire a été observée dans 2 études [6,7]. Il est intéressant de noter qu'une composante génétique peut aussi s'associer pour amplifier l'impact épigénétique du phénotype de restriction sur la masse osseuse. Il existe une interaction entre le polymorphisme Bsm 1 du VDR (associé au risque d'ostéoporose) et le poids de naissance qui augmente l'influence de celui-ci sur la DMO [8].

3. Hypothèses physiopathologiques

L'observation d'une relation entre le risque d'ostéoporose et le poids de naissance n'implique pas un rôle causal du petit poids de naissance, mais souligne la sensibilité de la croissance

osseuse foetale et postnatale à l'environnement anténatal. Les modèles de restriction protéique in utero chez le rat reproduisent en partie les conséquences du phénotype de restriction humain avec notamment hypertension et anomalies cardiovasculaires [2]. Les conséquences sur l'os sont une diminution du CMO des rats adultes dont l'origine peut être recherchée dans les conséquences épigénétiques du régime de restriction.

Dans la vision actuelle, sur le plan théorique, les conséquences du *thrifty phenotype* impliquent 2 phases. La phase initiale in utero induit la programmation d'un organisme destiné à vivre dans un environnement de restriction. Le phénotype qui en résulte comporte un poids de naissance diminué et probablement une programmation du développement dans laquelle les fonctions somatotropes sont en partie « gelées ». Dans la seconde phase, l'exposition d'un tel organisme à un environnement différent de celui de la programmation initiale induit potentiellement une discordance avec des conséquences physiopathologiques. L'organisme a alors une capacité variable de réponse à cette discordance et de modification de son phénotype initial, laquelle dépend sans doute de ses caractéristiques génétiques. La plasticité postnatale attachée à cette composante génétique peut donc conditionner l'intensité des conséquences pathologiques qui découlent de l'inadaptation du phénotype programmé face à l'environnement réel.

Les mécanismes en cause dans la dysprogrammation du développement osseux peuvent être de 2 ordres. Sur le plan cellulaire le développement de la masse osseuse postnatale dépend des capacités de prolifération et de différenciation des cellules souches mésenchymateuses (CSM) vers le lignage ostéoblastique. La restriction protéique chez le rat réduit et diffère le potentiel ostéogène des CSM. La réponse de ces cellules à GH et à l'IGF-1 est alors également réduite. Sur le plan endocrinien, il peut exister une anomalie de programmation du fonctionnement des effecteurs somatotropes. La résistance partielle à GH ou à l'IGF-1 fréquemment observée dans le contexte du petit poids de naissance peut participer à la genèse d'une ostéopénie relative. Chez le sujet âgé, l'ostéopénie liée au faible poids de naissance a pu être interprétée sous l'angle d'anomalies de la sécrétion de GH. Dans ce contexte, un polymorphisme du gène humain codant pour GH, associé à des taux bas de cette hormone, a été relié à la perte osseuse accrue en relation avec le poids de naissance [9]. Les fonctions de la leptine et de son récepteur, qui font aussi l'objet d'une programmation anténatale, peuvent influencer la composition corporelle et l'ostéogénèse.

4. Conséquences dans le contexte du petit poids de naissance

L'évolution des enfants nés avec un petit poids de naissance n'est pas homogène. La plupart vont développer un rattrapage statural. Le faible pourcentage d'enfants qui ne rattrapent pas fera l'objet d'indication d'un traitement par GH. Dans les différentes études de cohortes adultes la relation entre masse osseuse et poids de naissance ne distingue pas entre sujets ayant ou non fait l'objet de rattrapage. Dans ces études, l'intensité de la relation des valeurs densitométriques avec le poids de

naissance diminue après ajustement sur la taille, cela suggérant qu'une partie du déficit apparent de masse osseuse est due au défaut de croissance sans réel impact sur la DMO et donc sur le risque d'ostéoporose. Toutefois, les modifications de la composition corporelle liées au petit poids de naissance s'observent aussi sur des groupes de sujets qui, pour la plupart, ont rattrapé leur déficit statural et ont alors fréquemment un excès relatif de masse grasse et un défaut de masse osseuse.

En définitive, l'élément le plus important est le risque de fracture qui peut être attaché à une telle ostéopénie. Ce risque, qui a été étudié dans une cohorte Finlandaise, est augmenté chez les sujets nés petits avec surtout une forte influence de la vitesse de croissance des individus [10]. Cela est en faveur de l'hypothèse du rôle délétère de l'inadéquation entre programmation anténatale et environnement postnatal spécialement lorsque le degré de rattrapage est élevé. Dans ce contexte il sera donc important de documenter l'évolution à long terme du statut osseux des enfants traités par GH soumis à un rattrapage rapide.

5. Conclusion

Les conséquences à long terme du petit poids de naissance comportent un risque d'ostéopénie à l'âge adulte qui peut être interprété comme un effet de la dysprogrammation épigénétique anténatale liée au phénotype de restriction. Celui-ci peut s'associer au déficit en calcium et en vitamine D pour diminuer le pic de masse osseuse. Le traitement par GH des sujets n'ayant pas rattrapé leur déficit statural a potentiellement un effet positif sur le développement net du tissu osseux. Toutefois, le devenir à long terme du statut osseux de ces sujets

nécessite d'être documenté car il semble que des phases de rattrapage rapide peuvent accroître à terme le risque fracturaire.

Références

- [1] Holness MJ, Sugden MC. Epigenetic regulation of metabolism in children born small for gestational age. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:482–8.
- [2] Cooper C, Westlake S, Harvey N, et al. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:337–47.
- [3] Dennison EM, Syddall HE, Aihie Sayer A, et al. Birth weight and weight at one year are independent determinants of bone mass in the seventh decade: the Hertfordshire cohort study. *Pediatr Res* 2005;57:582–6.
- [4] Antoniadou L, MacGregor AJ, Andrew T, et al. Association of birthweight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatol* 2003;42:791–6.
- [5] Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, et al. Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res* 2001;16:1694–703.
- [6] Ganpule A, Yajnik CS, Fall CHD, et al. Bone mass in Indian children—relationships to maternal nutritional status and diet during pregnancy: the Pune maternal nutrition study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2994–3001.
- [7] Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at nine years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;367:36–43.
- [8] Dennison EM, Arden EK, Keen RW, et al. Birthweight vitamin D genotype and the programming of osteoporosis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:211–9.
- [9] Dennison EM, Syddall HE, Rodriguez S, et al. Polymorphism in the growth hormone gene, weight in infancy, and adult bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4898–903.
- [10] Cooper C, Eriksson JG, Forsen T, et al. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2001;12:623–9.

Table ronde : Devenir du capital osseux de l'enfant (GEMCP)

Devenir osseux des patients porteurs de maladies héréditaires du métabolisme

Inborn errors of metabolism and long-term skeletal outcome

F. Feillet

Service de médecine infantile-III, centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Inserm U 724, CHU de Brabois, hôpital d'Enfants, allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Maladies héréditaires du métabolisme ; Dystrophie osseuse ; Ostéoporose

Keywords : Inborn errors of metabolism; Osteodystrophy; Osteoporosis

Le devenir osseux des patients atteints de maladies héréditaires du métabolisme est actuellement un enjeu important de la prise en charge au long cours. Celui-ci peut être un problème majeur de la pathologie elle-même comme dans certaines maladies lysosomales où il existe une dysostose multiple. D'autres pathologies pourront avoir un devenir osseux altéré en raison d'une acidose métabolique chronique comme dans les glycoséses ou certaines cytopathies mitochondriales, ou en raison d'un régime chronique pauvre en protéines (ex. : phénylcétonurie) ou pauvre en calcium (galactosémie). L'objectif de ce travail est de faire le point sur les principaux mécanismes pouvant altérer le devenir osseux de ces patients.

1. Maladies lysosomales

Les maladies lysosomales comportent souvent une atteinte osseuse qui peut être au premier plan de la symptomatologie. Les mécanismes en cause peuvent être variables et le pronostic osseux dépendra du type d'atteinte. De multiples maladies lysosomales comportent une atteinte osseuse ; nous prendrons comme exemple la maladie de Gaucher et les mucopolysaccharidoses qui représentent des exemples typiques de destruction osseuse ou de dysostose multiple.

1.1. La maladie de Gaucher (OMIM : 230800)

L'atteinte osseuse survient dans 70 à 100 % des patients atteints de maladie de Gaucher de type I ou de type III. L'atteinte osseuse est dépendante de l'âge et peut aller de l'ostéopénie asymptomatique aux lésions lytiques focales, voire aux ostéonécroses pouvant conduire à une arthropathie dégénérative et à une ostéopénie. Ces anomalies osseuses sont liées à l'activation macrophagique spécifique à cette maladie ou à des phénomènes de microthromboses vasculaires comme l'a montré la corrélation entre l'augmentation des D-dimères et la survenue des ostéonécroses. La prise en charge thérapeutique (par greffe de moelle puis par enzymothérapie substitutive [ERT] au début des années 1990) a permis une très nette amélioration de l'état osseux de ces patients, voire une normalisation si le traitement est commencé tôt [1]. Les études de la densité osseuse réalisées après 8 ans de traitement montrent une normalisation de la masse osseuse chez la plupart des patients.

1.2. Les ostéodystrophies

Elles se rencontrent surtout dans les mucopolysaccharidoses de type I, II, IV VI et VII (OMIM : 252800, 309900, 253000, 253200, 253220). Ces pathologies entraînent de multiples complications fonctionnelles et neurologiques qui peuvent grever lourdement le pronostic de ces patients [2]. Malheureusement,

Adresse e-mail : f.feillet@chu-nancy.fr (F. Feillet).

l'atteinte osseuse est une des moins sensibles aux traitements actuels (greffe de moelle osseuse ou ERT). Le devenir osseux reste donc un des problèmes majeurs de ces patients et la prise en charge orthopédique reste essentielle, y compris à l'âge adulte.

2. L'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie squelettique caractérisée par une perte de la masse osseuse associée à une détérioration de la microarchitecture osseuse entraînant une augmentation de la fragilité osseuse et un risque accru de fracture [3]. La constitution de la masse osseuse pendant l'adolescence est un facteur essentiel de la prévention de l'ostéoporose. La qualité de la masse osseuse dépendra de multiples facteurs : apport nutritionnel en calcium et en vitamine D, homéostasie calcique et l'équilibre acide-base du milieu intérieur et le degré d'activité physique de l'individu. Ces différents éléments peuvent être plus ou moins altérés au cours de l'adolescence et peuvent conduire à une ostéoporose. Cette complication à long terme du devenir osseux a été observée dans de nombreuses maladies métaboliques :

- glycogénose de type I [4,5] ;
- intolérance aux protéines dibasique [6] ;
- phénylcétonurie [7] ;
- galactosémie [8,9] ou homocystinurie [10].

2.1. La glycogénose de type I

Le déficit en glucose-6-phosphatase (OMIM : 232200) entraîne une hypoglycémie de jeûne associée à une acidose lactique, une hypertriglycéridémie et une augmentation de l'acide urique. Le traitement, basé sur une prise en charge diététique, permet d'éviter les hypoglycémies et ses conséquences, mais il persiste le plus souvent une hyperlactacidémie chronique plus ou moins importante. L'amélioration de cette prise en charge, avec en particulier l'introduction de la nutrition nocturne continue, a permis d'améliorer les problèmes de croissance et de puberté retardée dont on sait qu'ils influencent l'acquisition de la masse osseuse pendant l'adolescence. Plusieurs études ont montré l'altération de la densité osseuse chez ces patients [4]. On ne retrouve pas d'altération réelle du métabolisme phosphocalcique, du statut de la vitamine D ou de la PTH ni des marqueurs du métabolisme osseux [5]. Deux facteurs semblent déterminants dans la survenue de l'ostéoporose : le mauvais contrôle métabolique au long cours donnant une acidose métabolique chronique et la baisse de l'activité physique. En cas de mauvais contrôle métabolique, le pH veineux est dans les valeurs de la normale, mais la réserve alcaline est dans les valeurs basses de la normale à cause d'une acidose lactique chronique. L'os joue un rôle tampon essentiel en cas d'acidose métabolique chronique ; la mobilisation de ce pouvoir tampon entraîne une résorption osseuse avec augmentation de l'excrétion urinaire de calcium et de phosphates. Par ailleurs, la diminution de la force muscu-

laire et de l'activité physique entraîne un risque supplémentaire d'ostéoporose. Cette relation entre la masse musculaire, l'activité physique et la constitution de la masse osseuse a été montrée récemment [5]. La baisse de la force musculaire pourrait être la conséquence de l'hypo-insulinisme chronique, car de nombreux gènes régulant la trophicité musculaire sont sous la dépendance de l'insuline. Le déficit de la force musculaire entraînant une stimulation mécanique insuffisante associée à la nécessité pour l'os de tamponner l'acidose chronique de ces patients pourraient expliquer l'ostéoporose dans cette pathologie. Il faut donc insister sur la qualité de l'équilibre métabolique qui doit être optimal au long cours afin d'éviter l'acidose et l'hypo-insulinisme chroniques qui sont, in fine, responsables du devenir osseux de ces patients.

2.2. L'intolérance aux protéines dibasiques

L'intolérance aux protéines dibasiques est une anomalie du transport des acides aminés (OMIM 222700) causée par les mutations du gène *SLC7A7*. Cette pathologie est caractérisée par une diminution de l'absorption intestinale associée à une augmentation de l'excrétion urinaire des acides aminés dibasiques. L'ostéoporose est une manifestation systématique de cette pathologie et peut en être un mode de révélation. Cette ostéoporose a été rapportée au déficit de synthèse de la matrice protéique osseuse due à la perte protéique et à l'augmentation du turnover du collagène osseux. Cette ostéopénie, qui peut être très sévère, a été traitée par biphosphonates permettant une diminution de la résorption osseuse et une amélioration de la densité osseuse en absorptiométrie [6]. L'efficacité de ce traitement devra être confirmée sur le long terme, car le recul n'est que de 2 ans dans la seule étude publiée.

2.3. La phénylcétonurie

Il y a peu d'études sur le devenir osseux des patients PCU (OMIM : 261600) ; elles montrent une atteinte modérée de la densité osseuse avec une atteinte préférentielle de l'os trabéculé [7,8]. La densité osseuse a été étudiée chez 44 patients et une diminution a été retrouvée chez moins de la moitié des patients : diminution modérée chez 32 % et diminution plus sévère chez 14 % des patients (z-score de la densité osseuse < -2,5). Cette diminution de la densité osseuse n'était pas corrélée à l'importance de restriction protéique ni à l'apport en phénylalanine, mais une corrélation négative a été retrouvée avec les apports en hydrolysats de caséine [8], cela montrant l'importance du suivi diététique au long cours qui doit être attentif à l'apport en vitamines et en micronutriments, surtout pendant la période de l'adolescence où se constitue la masse osseuse.

2.4. La galactosémie

La galactosémie (OMIM : 230400) nécessite, pour sa prise en charge, un régime excluant les produits lactés contenant du galactose. Le risque de carence d'apport calcique est donc réel

et devra être pris en compte tout au long de la croissance. Une supplémentation calcique sera souvent nécessaire pour prévenir l'apparition de l'ostéoporose [9]. Une surveillance régulière par ostéodensitométrie est réalisée par certaines équipes.

2.5. L'homocystinurie

L'ostéoporose est une complication classiquement décrite dans l'homocystinurie classique liée au déficit en cystathionine β -synthase (OMIM : 236200). En l'absence de traitement, 80 % des patients vont développer une ostéoporose dès l'âge de 30 ans. Cette ostéoporose est due au mauvais contrôle métabolique [10]. Les patients qui ont bénéficié du dépistage néonatal et qui ont pu être pris en charge dès la naissance ne présentent pas cette complication, néanmoins, le recul de suivi pour les patients dépistés n'atteint pas l'âge adulte (aucun ne dépasse les 25 ans), et il nous faudra attendre qu'ils aient atteint la 4^e décennie pour être sûrs que l'équilibre métabolique préserve de l'ostéoporose.

2.6. Les causes aspécifiques d'ostéoporoses

De multiples facteurs liés aux maladies héréditaires du métabolisme vont jouer un rôle sur le devenir osseux des patients de façon non spécifique. La dénutrition liée à la pathologie, au régime ou à l'état neurologique des patients et le déficit d'activité physique seront à prendre en compte, en particulier à l'adolescence.

3. Conclusion

Le devenir osseux peut être altéré dans de nombreuses maladies métaboliques aux mécanismes physiopathologiques

très divers. Si les ostéodystrophies de certaines maladies lysosomales peuvent être atténuées par une prise en charge thérapeutique la plus précoce possible, la prévention de l'ostéoporose peut se faire dans de nombreuses pathologies dont le traitement est essentiellement nutritionnel. La lutte contre l'acidose chronique, le déficit d'apport protéique ou calcique, en particulier pendant l'adolescence, est indispensable pour assurer à ces patients le devenir osseux le meilleur possible.

Références

- [1] Poll LW, Maas M, Terk MR, et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol* 2002;75(Suppl. 1):A25–A36.
- [2] Weisstein J, Delgado E, Steinbach L, et al. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 2004;24:97–101.
- [3] Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010–8.
- [4] Soejima K, Landing B, Roe T, et al. Pathologic studies of the osteoporosis of Von Gierke's disease (glycogenosis type Ia). *Pediatr Pathol* 1985; 3:307–19.
- [5] Schwahn B, Mokov E, Scheidhauer K, et al. Decreased trabecular bone mineral density in patients with phenylketonuria measured by peripheral quantitative computed tomography. *Acta Paediatr* 1998;87:61–3.
- [6] Gomez L, Garcia-Cazorla A, Gutierrez A, et al. Treatment of severe osteoporosis with alendronate in a patient with lysinuric protein intolerance. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:687.
- [7] Zeman J, Bayer M, Stepan J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1999;88:1348–51.
- [8] Panis B, Vermeer C, van Kroonenburgh MJ, et al. Effect of calcium, vitamins K(1) and D(3) on bone in galactosemia. *Bone* 2006;39:1123–9.
- [9] Walter JH, Collins JE, Leonard JV. Recommendations for the management of galactosaemia. UK Galactosaemia Steering Group. *Arch Dis Child* 1999;80:93–6.
- [10] Parrot F, Redonnet-Vernet I, Lacombe D, et al. Osteoporosis in late-diagnosed adult homocystinuric patients. *J Inherit Metab Dis* 2000;23: 338–40.

Table ronde : Devenir du capital osseux de l'enfant (GEMCP)

Les lésions osseuses après transplantation rénale

Bone disease following renal transplantation

G. Deschênes*, A. Maisin

Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Hyperparathyroïdie ; Glucocorticoïdes ; Déminéralisation osseuse ; Insuffisance rénale ; Fracture

Keywords : Hyperparathyroidism; Corticosteroids, drug therapy; Bone demineralization, pathologic; Renal failure, chronic; Fractures, pathologic

La transplantation rénale et la restauration d'une fonction rénale normale sont, a priori, le traitement curatif et préventif le plus efficace des lésions de l'appareil squelettique induites par l'hyperparathyroïdie développée au cours de l'insuffisance rénale chronique. En fait, l'utilisation d'un traitement glucocorticoïde prolongé et quotidien [maziotti 2006], l'impact osseux de la maladie rénale initiale [1], la persistance des effets biologiques de l'hyperparathyroïdie bien au-delà de la greffe [2,3], et le dysfonctionnement progressif de nombreux greffons [4] s'additionnent pour interférer avec la réparation osseuse ou même générer de nouvelles lésions squelettiques en plus des lésions acquises pendant les années d'insuffisance rénale chronique qui ont précédé la greffe. La persistance et l'apparition de nouvelles lésions osseuses ont été étudiées en histologie à l'aide d'une biopsie osseuse chez 47 enfants après un délai moyen de greffe rénale de 3,2 ans [5] : 31 enfants avaient un front normal d'ossification, 11 avaient un hyperparathyroïdie et 5 avaient un os adynamique mais l'érosion du périmètre osseux était anormalement importante chez les 5 malades avec un os adynamique et 16 autres malades avec un front normal d'ossification. Le nombre de biopsies osseuses parfaitement normales était donc réduit à 15 enfants. Les lésions d'hyperparathyroïdie présentes chez 14 malades biopsiés avant la greffe étaient complètement réparées sur la biopsie faite après la greffe [5]. La biopsie osseuse n'est pas une investigation clinique de routine et les paramètres le plus souvent utilisés pour estimer le métabolisme squelettique sont la mesure de la miné-

ralisation osseuse, le niveau plasmatique des phosphatases alcalines et de parathormone.

La déminéralisation osseuse induite par les glucocorticoïdes est l'aboutissement d'une mauvaise absorption digestive du calcium et d'un impact direct des glucocorticoïdes sur les ostéoblastes avec un déficit de formation osseuse, les ostéocytes avec un défaut de réparation des microtraumatismes et les ostéoblastes avec une augmentation de la résorption osseuse. Les mesures de densité osseuse quelle que soit la méthode d'acquisition sont d'interprétation délicate chez l'enfant : la fréquence de la déminéralisation peut varier de 15 à 42 % dans une même série selon que les malades sont comparés à des normes selon l'âge, la taille et le sexe [6]. Une série de 47 enfants greffés depuis 3,2 ans ne montrait aucun déficit du contenu minéral osseux avec des normes rapportées à la taille [5]. Cependant, la déminéralisation a été reconnue très précocement chez les transplantés rénaux pédiatriques [7] et sa fréquence a été mesurée entre 60 et 70 % des enfants dans les 5 premières années de transplantation [7–9] et à 75 % des jeunes adultes transplantés dans l'enfance [10]. Dans plusieurs de ces séries, le protocole d'immunosuppression était principalement basé sur la corticothérapie et la densité minérale osseuse était inversement corrélée à la dose cumulée de prednisone [9,10] mais aussi à la dégradation de la fonction rénale du greffon [7]. Cependant, une série avec un protocole d'immunosuppression où la corticothérapie était plus faible (0,12 mg/Kg par jour pendant l'année précédant la mesure de densité osseuse) a montré une déminéralisation chez seulement 37,5 % des malades après une durée moyenne de 5 ans de transplantation [11]. Dans 2 études, le Déflazacort® a un effet moins déminéralisant

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : georges.deschenes@rdb.aphp.fr (G. Deschênes).

que la prednisolone [12,13]. La déminéralisation explique que le risque fracturaire est beaucoup plus élevé dans une population de transplantés que dans la population générale [14]. Ce risque est également applicable à 57 jeunes adultes transplantés dans l'enfance avec une durée moyenne de 17 ans de greffe dont 41 % ont une pathologie ostéoarticulaire et 23 % un antécédent de fracture [15]. Dans notre série personnelle d'enfants greffés entre 1989 et 1996, 58 malades ont un greffon fonctionnel de plus de 10 ans et 6 (10,3 %) d'entre eux ont eu des tassements vertébraux. Les traitements glucocorticoïdes sont également à l'origine de modifications du lit vasculaire osseux et du risque de nécrose aseptique des hanches et des genoux. Ce risque est assez faible puisque sur une série finlandaise de 123 enfants avec une greffe de rein, 11,3 % se plaignaient de douleurs osseuses et 2,5 % avaient des lésions de nécrose aseptique des hanches sur l'imagerie par résonance nucléaire [16]. En revanche, la fréquence des scolioses était de 17 % dans cette même série [17]. La maladie initiale peut également interférer dans le métabolisme squelettique après la greffe rénale. C'est le cas de la cystinose qui est un facteur d'aggravation de la déminéralisation osseuse et du risque fracturaire [1]. Le traitement préventif de la déminéralisation osseuse chez l'enfant transplanté a été très partiellement étudié. L'intérêt d'une supplémentation en Unalfa® a été formellement démontré [18] mais l'utilisation des biphosphonates a été rapportée sporadiquement sans étude systématique de la tolérance et de l'efficacité.

La persistance d'une hyperparathyroïdie plus de 3 mois au-delà de la date de la greffe a été observée chez 54 % des enfants greffés après une période moyenne de dialyse de 6 mois et 17 % des enfants greffés avant toute dialyse [19]. Une mauvaise fonction rénale du greffon peut également être à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire mais la fréquence et la sévérité de ce problème n'ont pas été étudiées chez l'enfant [4]. Cette persistance de la sécrétion de parathormone peut interférer avec les mécanismes de réparation osseuse et doit être surveillée et prévenue par des suppléments appropriés en calcium, en chélateurs non calciques du calcium et en métabolites de la vitamine D. L'hyperparathyroïdie autonomisée avec une hypertrophie et une hyperplasie des glandes parathyroïdes persiste indéfiniment après la greffe et provoque des lésions osseuses rapidement très sévères lorsque la fonction du greffon est normale [20]. La recherche et l'exérèse d'une ou plusieurs glandes parathyroïdes doivent donc être systématiques avant une greffe de rein.

Références

- [1] Zimakas PJ, Sharma AK, Rodd CJ. Osteopenia and fractures in cystinotic children post renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2003;18:384–90.
- [2] Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000;14:342–6.
- [3] Sanchez CP, Kuizon BD, Goodman WG, et al. Growth hormone and the skeleton in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2002;17:322–8.
- [4] Alon US. Preservation of bone mass in pediatric dialysis and transplant patients. *Adv Ren Replace Ther* 2001;8:191–205.
- [5] Sanchez CP, Salusky IB, Kuizon BD, et al. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. *Kidney Int* 1998;53:1358–64.
- [6] Saland JM, Goode ML, Haas DL, et al. The prevalence of osteopenia in pediatric renal allograft recipients varies with the method of analysis. *Am J Transplant* 2001;1:243–50.
- [7] Chesney RW, Rose PG, Mazess RB. Persistence of diminished bone mineral content following renal transplantation in childhood. *Pediatrics* 1984;73:459–66.
- [8] Feber J, Braillon P, David L, et al. Body composition in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001;38:366–70.
- [9] Mentzel HJ, John U, Boettcher J, et al. Evaluation of bone-mineral density by digital X-ray radiogrammetry (DXR) in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Radiol* 2005;35:489–94.
- [10] Boot AM, Nauta J, Hokken-Koelega AC, et al. Renal transplantation and osteoporosis. *Arch Dis Child* 1995;72:502–6.
- [11] Daniels MW, Wilson DM, Paguntalan HG, et al. Bone mineral density in pediatric transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:673–8.
- [12] Ferraris JR, Pasqualini T, Legal S, et al. Effect of deflazacort versus methylprednisone on growth, body composition, lipid profile, and bone mass after renal transplantation. The Deflazacort Study Group. *Pediatr Nephrol* 2000;14:682–8.
- [13] Schärer K, Feneberg R, Klaus G, et al. Experience with deflazacort in children and adolescents after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000;14:457–63.
- [14] Vautour LM, Melton 3rd LJ, Clarke BL, et al. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004;15:160–7.
- [15] Bartosh SM, Levenson G, Robillard D, et al. Long-term outcomes in pediatric renal transplant recipients who survive into adulthood. *Transplantation* 2003;76:1195–200.
- [16] Helenius I, Jalanko H, Remes V, et al. Avascular bone necrosis of the hip joint after solid organ transplantation in childhood: a clinical and MRI analysis. *Transplantation* 2006;81:1621–7.
- [17] Helenius I, Jalanko H, Remes V, et al. Scoliosis after solid organ transplantation in children and adolescents. *Am J Transplant* 2006;6:324–30.
- [18] El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed M, et al. A prospective randomized study for the treatment of bone loss with vitamin D during kidney transplantation in children and adolescents. *Am J Transplant* 2004;4:2052–7.
- [19] Nogueira PC, Rey N, Said MH, et al. Evolution of hyperparathyroidism after renal transplantation in children—effect of pre-emptive transplantation and duration of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:984–7.
- [20] Nieto J, Ruiz-Cuevas P, Escuder A, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1997;11:65–8.

Table ronde : Quel avenir pour les enfants de très faible poids de naissance ?
Société française de néonatalogie (FNPN)

La programmation précoce du risque cardiovasculaire et métabolique : un impact sur les enfants de très faible poids de naissance ?

Developmental origins of adult cardio-vascular disease: an issue for very low birth weight infants?

U. Simeoni*, F. Boubred, C. Buffat, L. Tauzin

Service de néonatalogie, université de la Méditerranée, hôpital de la Conception, APHM, EA2193, Marseille, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Retard de croissance intra-utérin ; Prématurité ; Maladies cardiovasculaires ; Insuffisance rénale

Keywords: Intra-uterine growth restriction; Infant, premature; Cardiovascular diseases; Renal failure

La faiblesse relative du poids de naissance (PN) est un facteur de risque reconnu de maladies cardiovasculaires de l'adulte, à côté de l'hypercholestérolémie, du diabète sucré, de l'obésité, du tabagisme et de la sédentarité. L'étude de cohortes d'adultes nés au cours des années 1920–1930, et dont les caractéristiques anthropométriques néonatales étaient connues, a montré en effet que le taux de mortalité par maladie coronaire augmentait lorsque le PN était plus faible ; de même, l'apparition d'une hypertension artérielle (HTA) et d'un diabète non insulino-dépendant a pu être reliée au PN, principalement par le groupe de Barker et al. [1,2]. Cette relation a été décrite en fait sur des données issues d'une population générale, dont les PN se situaient donc essentiellement dans la fourchette de la normale. Plus récemment, chez des adultes nés prématurément, une corrélation inverse a été mise en évidence entre la pression artérielle à l'âge adulte et l'âge gestationnel, ce qui suggère que le faible PN, lié à un retard de croissance intra-utérin (RCIU) mais également à un faible âge gestationnel, peut être responsable de conséquences cardiovasculaires à long terme [3].

1. Programmation précoce, au cours du développement, de la physiologie et de ses altérations à l'âge adulte

Les connaissances disponibles indiquent que le faible poids de naissance, mais aussi les conditions de développement du nouveau-né, ont un rôle sur la santé ultérieure des individus. Ce concept a ainsi été dénommé « programmation fœtale » des maladies chroniques de l'adulte. Les mécanismes physiologiques et moléculaires de cette programmation, dès les premières phases du développement, ne sont qu'incomplètement connus. La compréhension globale de ce phénomène fait prendre en compte la plasticité du développement et une réponse adaptative prédictive inappropriée à long terme. Ainsi la réponse du fœtus au stress le conduirait à mettre en place des caractéristiques adaptatives visant à préserver son intégrité à court terme, mais inadaptées à long terme. La cohorte suivie à Helsinki montre que ce sont les sujets qui ont, au cours de l'enfance, présenté un rattrapage de l'indice de masse corporelle, après une naissance caractérisée par un poids plus faible, qui présentent le risque le plus élevé de mortalité par maladie coronaire [4]. Des travaux récents suggèrent également qu'une hypernutrition postnatale précoce des enfants ayant présenté un faible PN accentue les effets vasculaires à long terme d'une altération précoce du développement [5]. Enfin, il a été démontré que certains groupes d'enfants nés prématurément

* Auteur correspondant. Department of neonatology, La Timone University Hospital, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France.

Adresse e-mail : umberto.simeoni@ap-hm.fr (U. Simeoni).

développent une diminution de la sensibilité à l'insuline à l'adolescence [2].

2. Mécanismes systémiques impliqués dans les origines précoces du risque cardiovasculaire et métabolique

Différents systèmes et organes sont concernés par les mécanismes de programmation précoce du risque cardiovasculaire et métabolique.

2.1. Le rein

Il semble impliqué dans la genèse de l'HTA associée au faible PN du fait d'une réduction néphronique. Le RCIU est associé à une réduction permanente du nombre de néphrons à la naissance. Chez l'humain, un déficit néphronique de l'ordre de 35 % a été mis en évidence chez des enfants présentant un RCIU. Il est, de plus, suspecté de longue date que la susceptibilité à l'HTA, au développement de lésions de glomérulosclérose (par hyperfiltration glomérulaire, avec protéinurie) et une altération des fonctions rénales chez l'adulte, est liée à une réduction du nombre de néphrons acquise in utero et non à l'âge adulte. Les adultes présentant une HTA essentielle ont une réduction significative du nombre de néphrons. Une suralimentation postnatale, en particulier protidique, est susceptible d'aggraver la glomérulosclérose par l'hyperfiltration supplémentaire qu'elle induit [6,7].

2.2. Mécanismes vasculaires

Des mécanismes directement vasculaires sont également impliqués dans la programmation précoce de l'HTA. Des altérations du flux vasculaire en période périnatale peuvent induire des modifications de la structure de la *media* et de l'élasticité artérielle à long terme. Cela a été observé chez des enfants nés avec une artère ombilicale unique et chez le jumeau transfuseur dans le syndrome transfuseur–transfusé. Dans différentes études récentes, la compliance artérielle des nouveau-nés prématurés s'est révélée diminuée par rapport aux nouveau-nés à terme, cette altération persistant durant la maturation postnatale [8]. Ces changements semblent liés à un remodelage de la paroi artérielle et pourraient évoluer vers une HTA. Au cours du développement, les constituants élastiques s'accumulent dans la paroi vasculaire. Ce mécanisme pourrait être gêné par une naissance prématurée ou une restriction de croissance. Par ailleurs, différents travaux tant cliniques qu'expérimentaux, ont montré que la vasodilatation endothélium-dépendante est altérée à long terme en cas de faible PN.

2.3. Le système rénine–angiotensine (SRA) et l'axe corticotrope

Ils interviennent dans la programmation fœtale d'un accroissement du risque d'HTA, lorsque le RCIU est obtenu chez l'animal par une dénutrition maternelle (globale ou protidique) durant la gestation. Une restriction protidique maternelle modé-

rée (8,5 versus 19 % de calories protidiques) entraîne une réduction de l'expression des constituants du SRA (protéines et ARNm) dans le rein durant la période fœtale et néonatale, associée à une réduction néphronique et à une élévation de la pression artérielle [9]. À l'âge adulte, il existe une hyperactivité du SRA, comme le montre la réversibilité de certaines formes d'HTA observée sous l'effet d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'implication de l'axe corticotrope peut être liée à la réduction de l'activité placentaire de la 11-bêta-hydroxy-déhydrogénase de type 2 lors d'une restriction protidique maternelle. La réduction de l'activité de cette enzyme qui intervient dans la protection du fœtus contre un excès de corticoïdes d'origine maternelle pourrait expliquer le RCIU, la réduction néphronique, et le risque d'HTA à l'âge adulte. Cet effet est observé, chez le rat, lors d'une administration chronique de dexaméthasone (échappant au métabolisme placentaire) durant la gestation. L'axe hypothalamohypophysosurrénalien, est caractérisé notamment par une hyperexpression du récepteur des glucocorticoïdes.

2.4. L'insulinorésistance

Elle semble liée à une altération durable de la composition corporelle, aux dépens de la masse maigre, à une altération de la distribution des canaux musculaires du glucose, et à une altération de l'axe hypothalamohypophysosurrénalien, avec une surexpression du récepteur glucocorticoïde.

3. Mécanismes moléculaires

Sur le plan moléculaire, différents gènes ont pu être identifiés dans la genèse de la réduction néphronique, tels que le gène de la midkine, et c-ret, dont l'expression est conditionnée par le rétinol. Différents autres gènes impliqués dans la néphrogenèse voient leur expression réduite en cas de RCIU, comme le montrent des travaux réalisés dans notre centre.

C'est dans le rein également que des modifications épigénétiques ont pu être mises en évidence. Les phénomènes épigénétiques affectent l'expression des gènes par des mécanismes de méthylation–déméthylation de l'ADN ou de restructuration des histones. La déméthylation du gène *p53* a été démontrée au niveau du rein au cours d'une restriction de croissance intra-utérine par ligature de l'artère utérine chez le rat. La disponibilité de groupements méthyl est en effet liée à l'état nutritionnel et les processus de méthylation–déméthylation sont aussi influencés par la libération de radicaux libres générés par les états d'hypoxie et d'ischémie. Il est cependant probable que des mécanismes épigénétiques interviennent dans d'autres systèmes physiologiques concernés par la programmation précoce de l'HTA. Ces altérations de l'expression génique pourraient constituer la base de la mémoire permettant d'expliquer la latence de plusieurs décennies caractérisant la programmation de la pathologie de l'adulte au cours du développement [10].

La recherche est actuellement orientée vers la caractérisation des mécanismes intimes des altérations à long terme liées au faible PN, dans l'espoir de l'ouverture d'éventuelles voies thé-

rapeutiques, pharmacologiques ou nutritionnelles, et de l'identification de marqueurs précoces de ce risque. La mise au point de modèles animaux permettant de caractériser les effets spécifiques des composants de la nutrition postnatale offre certainement l'opportunité d'une meilleure compréhension des mécanismes nutritionnels de programmation liée au développement.

4. Conclusion

Le rôle potentiel des facteurs liés au développement dans la genèse de la pathologie cardiovasculaire et métabolique de l'adulte constitue vraisemblablement un enjeu de santé publique. Mais le risque précis auquel sont soumis les enfants de faible PN, qu'il soit lié à la prématurité, à la restriction de croissance intra-utérine, ou à l'association des 2 facteurs, en termes de morbidité cardiovasculaire reste encore à déterminer. Les possibilités réelles d'intervention à l'égard de ce risque sont actuellement limitées, les connaissances étant insuffisantes pour en définir les modalités. Il est cependant considéré de façon relativement consensuelle, actuellement, que :

- la nutrition précoce des enfants de faible PN, dans l'attente d'études contrôlées permettant d'en vérifier les modalités optimales, doit viser avant tout à éviter tout déficit nutritionnel, notamment en période postnatale précoce et pour ce qui concerne les apports protéiques ;
- le suivi à plus long terme de ces enfants doit inclure a fortiori une action de prévention contre l'installation des facteurs de risque connus de maladie cardiovasculaire et de syndrome métabolique, par l'éducation des comportements alimentaires et physiques, la prévention de l'obésité. Le suivi de la pression artérielle, la recherche d'une protéinurie durant l'ensemble de la période de croissance et à l'âge adulte semblent logiques, mais il n'est possible d'établir ni

la fréquence optimale de cette surveillance, ni la signification pronostique précise d'une éventuelle altération ;

- une possible intervention pharmacologique, telle que le recours à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II, dans le but de ralentir une altération progressive de la fonction rénale ou de la pression artérielle, reste encore du domaine de la recherche.

Références

- [1] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577–80.
- [2] Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004;351:2179–86.
- [3] Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2762–8.
- [4] Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005;353:1802–9.
- [5] Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001;357:413–9.
- [6] Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335–47.
- [7] Simeoni U, Zetterstrom R. Long-term circulatory and renal consequences of intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2005;94:819–24.
- [8] Tauzin L, Rossi P, Giusano B, et al. Characteristics of arterial stiffness in very low birth weight premature infants. *Pediatr Res* 2006;60:592–6.
- [9] Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, et al. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001;49:460–7.
- [10] Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004;20:63–8.

Table ronde : Quel avenir pour les enfants de très faible poids de naissance ?
Société française de néonatalogie (FNPN)

Enjeux éthiques de la grande prématurité

Ethical dilemmas in extremely preterm deliveries

P.-H. Jarreau

Service de médecine néonatale de Port-Royal, centre hospitalier Cochin–Saint-Vincent-de-Paul, Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 28 mars 2007

Mots clés : Éthique ; Prématurité ; Réanimation en salle de naissance ; Fin de vie

Keywords: Ethics, medical; Very low birth weigh infant; Resuscitation policies; Delivery room

Les problèmes médicaux et les questions éthiques posés par la prise en charge de l'extrême prématurité sont complexes, et font l'objet de débats [1], parfois très vifs. En effet, les progrès de ces 15 dernières années en périnatalogie (transfert in utero, corticothérapie anténatale, surfactants exogènes, amélioration de la ventilation mécanique etc.) ont permis de repousser les limites de viabilité et la prise en charge des enfants entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) est à présent habituelle. Les naissances avant 28 SA demeurent associées à une mortalité et une morbidité élevées comme cela a été exposé précédemment. La mortalité concerne surtout la période périnatale, la morbidité étant un problème à court et à long terme avec un risque important de séquelles respiratoires mais surtout neuro-développementales. Ces risques sont inversement proportionnels au terme et au poids et les études les plus récentes, avec un suivi prolongé, mettent en évidence des séquelles qui vont bien au-delà des troubles moteurs [2]. Dans tous les cas, ces enfants vont nécessiter une prise en charge néonatale lourde et pénible pour l'enfant et ses parents, émaillée de nombreuses complications. Certaines conduiront à décider d'un arrêt des thérapeutiques curatives mais c'est loin d'être toujours le cas. Cela amène les pédiatres néonatalogistes de tous pays à se (re) poser la question des limites au-delà desquelles notre prise en charge pourrait être considérée comme une obstination dérai-

sonnable et par là même à s'interroger sur les limites de viabilité.

1. Position du problème

Le principe habituel est celui de proposer une réanimation à tout enfant susceptible de survivre dans de bonnes conditions [3], même si la probabilité en est faible. Cet « *a priori* de vie » conduit à pratiquer une réanimation dite « d'attente ». Celle-ci est liée à l'acceptation par l'équipe soignante de la possibilité d'un arrêt de réanimation en cas de complications graves ou de lésions cérébrales étendues laissant craindre la survenue de séquelles importantes. D'ailleurs, ne pas interrompre les soins dans de tels cas s'opposerait à nos obligations légales [4] et déontologiques (article 37 du code de Déontologie médicale) qui nous imposent l'arrêt de tout support vital dès lors qu'il apparaît comme une obstination déraisonnable.

Cette attitude pratiquée de longue date par de nombreuses équipes a été proposée et appuyée médicalement sur les points suivants :

- dans une population de terme plus avancé (au-delà de 27 SA), la normalité des examens complémentaires, en particulier neurologiques (échographie transfontanelle, électroencéphalogramme) permet de prédire un pronostic globalement favorable ;
- les enfants étaient très souvent encore ventilés lorsque la décision était prise, conduisant effectivement à interrompre des soins de support vital.

Adresse e-mail : pierre-henri.jarreau@cch.aphp.fr (P.-H. Jarreau).

Néanmoins, dans nombre de cas, la question de la poursuite des soins pouvait et peut se poser alors que l'enfant n'est plus intubé, posant le problème de la limitation ou de l'arrêt des soins chez un enfant « autonome » (ce terme étant souvent pris dans le sens de non-dépendant d'une ventilation mécanique conventionnelle avec intubation endotrachéale).

Pour certains, cette attitude n'apparaît plus adaptée à la prise en charge de l'extrême prématurité et conduit à poser la question : faut-il poser une limite de viabilité (terme et/ou poids estimé) en deçà de laquelle il faut renoncer à initier une réanimation ? En effet, un nombre important d'extrêmes prématurés développeront des séquelles neurologiques en l'absence d'anomalies majeures sur les examens complémentaires neurologiques qui auraient pu motiver une décision d'arrêt des soins de support vital. Qui plus est, les progrès réalisés en termes de prise en charge respiratoire font que ces enfants sont souvent extubés après quelques heures ou jours de vie et pris en charge en ventilation « non-invasive » qui suppose une respiration autonome au moins partielle, rendant difficile toute décision d'arrêt des soins de support vital.

En pratique, cette limite existe de fait mais varie suivant le contexte. L'OMS a fixé la limite à partir de laquelle il était possible de déclarer un enfant né vivant et viable à 22 SA et un poids d'au moins 500 g. C'est une limite « légale », qui correspond certainement à la réalité pour le terme (les survies au-dessous de 22 SA ne semblent pas compatibles avec la physiologie, en particulier respiratoire) mais peut-être discutable pour le poids puisque des enfants survivent à moins de 500 g. En France, globalement, une réanimation active n'est pas proposée au-dessous de 23 SA et/ou d'un poids inférieur à 500 g. En outre, un certain nombre de services ne prennent pas en charge au-dessous d'un terme qu'ils ont fixé (certains à 26 SA, d'autres à 25 ou à 24). Des pays développés et démocratiques comme les Pays-Bas ont décidé de fixer une limite de terme pour la réanimation (25 SA) [5].

2. Les propositions

2.1. Schématiquement, 2 conceptions s'opposent

Certaines équipes estiment que la « réanimation d'attente », est et reste la seule réponse à la question de la prise en charge des naissances aux limites de la viabilité (24 ou 25 SA), la discussion ultérieure d'une limitation ou d'un arrêt des soins permettant de ne pas rentrer dans l'obstination déraisonnable et de prendre cette décision sur des critères précis. Cette attitude a le mérite :

- de permettre une évaluation individuelle de chaque patient ;
- de s'affranchir des problèmes liés aux incertitudes de terme, de poids estimé et à la variabilité biologique qui fait que 2 enfants de même terme n'auront pas la même adaptation à la vie extra-utérine ;
- de donner une chance de survie à tous les enfants.

Elle pose le problème :

- de l'imprécision du pronostic individuel, en particulier neurologique, à ces termes ;
- du risque de recourir plus fréquemment à des décisions d'arrêts des soins curatifs en période postnatale ;
- du risque d'imposer une réanimation lourde et éventuellement des séquelles à une majorité d'enfants afin d'en sauver quelques-uns dont l'évolution sera favorable.

L'attitude proposée par d'autres est l'adaptation du choix d'une réanimation initiale au pronostic global tiré des grandes études épidémiologiques ou des résultats propres d'un service. Cette attitude permet :

- de diminuer la fréquence des réanimations d'attente et donc de limiter la discussion sur l'arrêt des soins curatifs en période postnatale ;
- de limiter les risques de handicaps sévères puisque les enfants à haut risque ne sont pas réanimés ;
- d'impliquer plus aisément les parents dans le choix car il se situe en période prénatale, et donc rejoint dans une certaine mesure le choix d'une décision d'interruption médicale de la grossesse.

Elle pose plusieurs problèmes :

- l'imprécision du terme et du poids estimé par les obstétriciens qui peut conduire à un choix erroné et donc dramatique ;
- l'abstention de réanimation d'enfants ayant individuellement un bon pronostic « perte de chance » ;
- l'éventuelle impossibilité d'assumer ce choix préalable si l'enfant est en très bon état à la naissance ;
- les risques qu'une information trop négative conduisant à cette décision prise en commun avec les parents n'altère la relation parents-enfant si l'enfant survit (accouchement plus tardif).

2.2. Une 3^e proposition peut réaliser une synthèse des positions précédentes

À l'intérieur d'une zone d'incertitude, appréciée en termes d'âge gestationnel entre 23 et 25 SA, et en l'absence de connaissances objectives suffisantes, l'initiation d'une réanimation repose sur une évaluation collégiale de chaque situation, suivant des critères anténatals et, le cas échéant, postnatals, sur le choix des parents et sur la conviction des intervenants. Les critères d'évaluation reconnaissent à l'âge gestationnel un rôle déterminant, mais non exclusif. Sont pris également en compte, les différents facteurs pronostiques anténatals qui peuvent être évalués (poids, RCIU, infection etc.) et en postnatal immédiat le déroulement de l'accouchement, la vitalité de l'enfant à la naissance, l'évaluation clinique de sa maturité et de ses fonctions physiologiques. Les avantages de cette option sont qu'elle évite les décès d'enfants qui auraient pu survivre dans de bonnes conditions à des âges gestationnels inférieurs à 25 SA et qu'elle limite un peu l'augmentation des taux de sur-

vie avec séquelles importantes à long terme, par rapport à la réanimation d'attente offerte à tous les patients.

3. La place de l'incertitude

C'est elle qui fait toute la difficulté des choix éthiques et de la discussion actuelle. Incertitude pronostique sur le devenir neurologique lorsqu'une réanimation d'attente est proposée car, à ce terme, même si les examens complémentaires sont rassurants, le devenir reste incertain et le développement de troubles cognitifs est fréquent [2], encore que quelques éléments puissent éventuellement permettre d'affiner le pronostic [6]. Certitude que quelques enfants ayant un bon pronostic ne seront pas réanimés lorsque l'on fixe une limite de terme et/ou de poids mais incertitude sur le devenir individuel potentiel de chaque enfant au-delà des statistiques [7]. Cette dernière attitude pose le problème de choix éthiques fondés exclusivement sur une statistique et de la perte de la responsabilité médicale qui est ainsi induite lorsque la décision est fondée non sur l'appréciation d'un pronostic individuel mais sur une régulation a priori [8]. Cela pose en outre le problème du seuil statistique en deçà ou au-delà duquel une réanimation semble légitime ou illégitime. La 3^e position évoquée s'affranchit un peu de l'arbitraire du terme ou du poids. Enfin, dans tous les cas, le degré du handicap et de son « acceptabilité » est quasi impossible à fixer, d'autant que la place de l'environnement dans le développement de l'enfant rend l'affirmation d'un bon ou d'un mauvais pronostic très difficile.

4. Des décisions qui ne concernent pas que les pédiatres

La place des parents est évidemment fondamentale et leur avis sur l'initiation d'une réanimation doit être sollicité avant toute décision. Cette position est rappelée dans les recommandations les plus récentes de l'Association américaine de pédiatrie [9] et rejoint certainement la position de nombreux néonatalogues français. En revanche, leur implication dans la prise de décision postnatale reste un problème majeur.

La prise en charge de ces enfants est avant tout obstétrico-pédiatrique [10] et la décision de réanimer ou non aux limites de la viabilité doit résulter de choix communs. Pour des raisons évidentes de cohérence, il n'est par exemple pas justifié de débiter une corticothérapie anténatale, voire d'organiser un transfert in utero, ou de prendre une décision d'extraction si la décision de ne pas réanimer a été prise.

5. Le problème de la fin de vie et de son accompagnement

Il est posé quelle que soit la position adoptée. L'accueil et l'accompagnement des enfants qui ne seraient pas pris en charge à la naissance doivent être organisés (soins palliatifs, soutien des parents etc.) en collaboration étroite avec l'équipe obstétricale. La réflexion sur ce point des néonatalogues fran-

çais est probablement loin d'être aboutie. Elle se pose aussi pour les décès intervenant en période postnatale après une décision collégiale. Même si les pratiques dans ce cas sont certainement mieux établies, nous sommes de plus en plus confrontés à des décisions qui doivent être prises alors que l'enfant n'est plus ventilé par voie endotrachéale. La loi nous interdit le recours à l'euthanasie, mais d'autres choix respectueux de ce cadre peuvent être proposés. En effet, l'autonomie d'un enfant de 700 g extubé est toute relative. Il est souvent encore dépendant d'une ventilation non-invasive, d'une nutrition parentérale par cathéter central et/ou d'une nutrition entérale par sonde de gavage. La suspension de ces soins qui pourraient être considérés comme un acharnement thérapeutique est-elle acceptable ? Le débat est loin d'être clos.

6. Conclusion

La prise en charge des nouveau-nés aux limites de la viabilité pose des problèmes très difficiles, tant médicaux qu'éthiques. Les futurs parents doivent être impliqués dans les décisions qui engagent une équipe obstétricopédiatrique. Le choix d'initier ou non une réanimation suivant le terme peut différer selon les centres mais doit être clairement annoncé en indiquant que d'autres choix peuvent être faits et en proposant éventuellement un transfert vers des centres ayant des positions différentes si la question se pose. Pour les extrêmes prématurés non réanimés, des protocoles de soins palliatifs devraient être élaborés permettant un accompagnement de l'enfant et de ses parents.

Références

- [1] Higgins RD, Delivoria-Papadopoulos M, Raju TN. Executive summary of the workshop on the border of viability. *Pediatrics* 2005;115:1392–6.
- [2] Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, et al. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9–19.
- [3] Dehan M, Gold F, Grassin M, et al. Dilemmes éthiques de la période périnatale : recommandations pour les décisions de fin de vie. *Arch Pédiatr* 2001;8:407–19.
- [4] Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie : *Journal Officiel de la République française* du 23 avril 2005.
- [5] Walther FJ. Withholding treatment, withdrawing treatment, and palliative care in the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2005;81:965–72.
- [6] Costeloe K. EPICure: facts and figures: why preterm labour should be treated. *BJOG* 2006;113:10–2.
- [7] Tyson JE, Stoll BJ. Evidence-based ethics and the care and outcome of extremely premature infants. *Clin Perinatol* 2003;30:363–87.
- [8] Grassin M, Pochard F. L'extrême prématurité : la question d'une frontière. *Progrès en Néonatalogie* 2000;20:267–75.
- [9] AAP Committee on Fetus and Newborn. Non-initiation or withdrawal of intensive care for high-risk newborns. *Pediatrics* 2007;119:401–3.
- [10] Dehan M, Gold F, Grassin M, et al. Décisions de fin de vie dans la période périnatale : la cohérence obstétricopédiatrique est primordiale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001;30:133–8.



ELSEVIER
MASSON

Table ronde : Dépistage et prise en charge des troubles du comportement de l'enfant (Pédiatrie sociale)

Les troubles des conduites chez l'enfant : de quoi s'agit-il ?

Behavior disorders in children: what does it means?

C. Vidailhet*, B. Kabuth

Service de pédopsychiatrie, hôpital d'enfants de Nancy, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Troubles des conduites

Keywords: Behavior disorders

« Un enfant tout seul, ça n'existe pas », en effet, comme Winnicott [1], il est difficile de penser un enfant hors sa famille (ou ses substituts parentaux) et sa culture. Sa vie n'est pas entièrement gouvernée par ses seuls instincts ; il vit dans une société qui définit un système de règles, de normes, de valeurs, de codes de conduite, différents selon les lieux et les moments ; une norme définit ce qui doit être, une valeur dit ce qui vaut, l'homme ne pourrait vivre sans ces repères qui donnent cadre et sens à ses propos et à ses actes (D. Grison, Éthique et responsabilité, communication personnelle).

« C'est par le verbe et l'acte que nous nous insérons dans le monde humain », écrit Arendt [2]. Pour tendre vers toujours plus d'humanité, l'éducation transmet les interdits et les valeurs ; les valeurs essentielles dans notre société étant le respect de la dignité et de la vie de la personne. Dispensés avec amour, adaptés à l'âge de l'enfant, à sa personnalité, intelligemment dosés, ces interdits et ces valeurs seront progressivement intériorisés par l'enfant, être en évolution, et lui permettront, par imitation et identification, de grandir, d'enrichir sa personnalité, de s'épanouir et de vivre en société.

Entre le roc du biologique et le poids du socioculturel, il garde un espace de liberté qui lui permet de diriger sa vie, de se sentir responsable ou coresponsable de ses difficultés sans toujours en accuser les autres. C'est aussi dans cet espace-là que le médecin va travailler quand rien ne va plus et que lui

est amené en consultation un enfant pour des « désordres de la conduite ».

1. Le plan symptomatique

Le premier temps de l'examen est symptomatique. Il s'agit d'enfants que l'entourage ne peut plus endurer. Ils font bêtises, désobéissent, insultent, injurient, tout le monde s'en plaint (parents, frères et sœurs, enseignants, camarades...). Ils sont inintimidables, instables, opposants, tout puissants, veulent tout de suite, transgressent en permanence et sont incapables de se plier aux règles de la vie scolaire ou familiale. Ils ne supportent pas la moindre contrariété, leurs réactions sont alors impulsives et disproportionnées par rapport à la frustration subie. Ils affolent leur entourage quand ils volent des sacs à main, frappent leurs camarades, mettent le feu. L'agir est leur langage. Les parents sont épuisés, blessés, angoissés, culpabilisés parfois par leur contre-agressivité et posent au médecin des questions : qu'est ce qu'il a ? Est-il normal ? On a tout essayé, la gentillesse, la punition, rien n'y fait.

Voilà le premier plan auquel le médecin est confronté, c'est le plan sémiologique. Il demande une analyse fine et détaillée des comportements de l'enfant. C'est ce plan qui est utilisé dans les classifications internationales des maladies mentales DSM-IV et CIM 10, sachant qu'il est difficile de faire entrer à tout prix un enfant dans un cadre type et une seule catégorie diagnostique. Ce plan symptomatique est incontournable, on ne peut le négliger mais on ne peut s'y arrêter : 2 écueils guettent alors le médecin :

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michel.vidailhet@wanadoo.fr (C. Vidailhet).

- la banalisation : il est encore petit, tous les enfants sont agressifs... et par manque de temps, d'intérêt, ou de connaissances, ou parce qu'il ne sait pas quoi faire, le médecin va laisser cet enfant s'enfermer dans son symptôme, les cercles vicieux s'enlèncher, les structures se figer et bientôt les problèmes seront difficilement réversibles. Il aura laissé cet enfant sans soin ;
- la dramatisation « qui vole un œuf vole un bœuf » au risque de médicaliser, psychiatriser, judiciaireiser un enfant peut être un peu rebelle, un peu turbulent mais normal.

Dans les 2 cas, on n'a pas procédé à une évaluation suffisante de la situation. Le comportement d'un enfant, c'est comme sa parole, il mérite qu'on le reçoive avec tout le respect que l'on doit à l'enfant, c'est-à-dire avec la bonne distance relationnelle que l'on doit aux enfants et qui va permettre un diagnostic.

2. Le plan contextuel

On passe alors au deuxième plan qui est le plan contextuel. Quelle est l'histoire de cet enfant ? Dans quelle famille vit-il ? Quel a été le vécu de la grossesse, de l'accouchement ? Quelles ont été les premières interactions mère-enfant, a-t-il connu des carences, des ruptures des liens, des violences, des événements potentiellement traumatisants ? Quelle est l'ambiance familiale ? Quelle est la place de l'autorité ? Quelles sont les réactions des parents aux violences de l'enfant ? N'encouragent-ils pas plus ou moins consciemment l'agressivité de leur enfant en réglant, par enfant interposé, des comptes avec la société ? Les études statistiques rapportées dans l'expertise collective de l'Inserm sur « le trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent » parue en 2005 [3] montrent toute l'importance de ces facteurs environnementaux qui se conjuguent aux facteurs génétiques.

3. Le plan structurel

Les symptômes étant replacés dans leur contexte, il nous faut à présent aborder le plan structurel tel qu'il apparaît dans la classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent.

Le symptôme est l'émergence d'une tension, d'un conflit, d'un dysfonctionnement, d'une souffrance psychique. Il faut essayer de comprendre, ce qui n'est pas toujours possible, ce qu'exprime ce comportement, ce qu'il montre et ce qu'il cache à la fois. Cela demande une disponibilité suffisante tant vis-à-vis de l'enfant que des parents, exercice difficile ! La conduite d'un enfant comme celle de tout un chacun, est sous-tendue par sa personnalité, ses émotions, son intelligence, son humeur, ses liens avec l'interlocuteur (ce qui explique l'aspect dialectique et évolutif d'un comportement), les exigences sociofamiliales dans lesquelles il a été élevé.

L'entretien avec la famille, l'entretien avec l'enfant permettront de repérer d'autres symptômes, qu'ils soient nommés troubles associés ou comorbidités, ils permettront de mieux comprendre le comportement de l'enfant en tant qu'expression de sa souffrance et/ou de troubles psychiatriques.

Questionnaires, tests cognitifs, tests de mémoire, tests d'attention, tests projectifs seront choisis, dans un deuxième temps, en fonction de chaque cas, pour compléter l'examen clinique. Au terme de ce temps diagnostique, toujours évolutif, l'enfant étant un être en changement, la personnalité de l'enfant sera mieux appréhendée. Il peut s'agir d'enfants certes difficiles et turbulents mais sans organisation pathologique de leur personnalité, toutefois, là aussi, les réactions de la famille, les bénéfices secondaires, peuvent fixer ou aggraver les comportements d'un enfant. Ou bien il s'agit de troubles dits réactionnels, de troubles anxieux, de troubles dépressifs, de troubles de la personnalité dits pathologies limites, de troubles psychotiques.

Ces enfants qui consultent pour troubles des conduites, terme un peu flou, nécessitent donc une évaluation diagnostique précise et multidisciplinaire (pédiatre, pédopsychiatre, psychologue, enseignants, éducateur, assistante sociale, parfois juge des enfants). Ce sont des enfants en souffrance et qui font souffrir leur entourage. Du fait de leur comportement, ils sont rejetés, exclus, punis sans arrêt, voire maltraités et ils souffrent aussi des conséquences de leur comportement. Lorsque ces comportements persistent, le devenir de ces enfants est à risque d'évolution péjorative dans beaucoup de domaines en particulier dans celui de la délinquance. Les études statistiques et épidémiologiques répertoriées dans l'expertise collective de l'Inserm sur le trouble des conduites chez l'enfant recommandent donc, à juste titre, de ne pas laisser l'enfant s'enfermer dans son symptôme.

4. Conclusion

Que ces enfants selon les époques, les classifications, les théories, aient été appelés caractériels, inadaptés, difficiles, pervers, psychopathes, antisociaux, états limites, etc., ce sont des enfants qui méritent toute notre attention pour un diagnostic approfondi, qui déterminera le choix thérapeutique pour cet enfant-là, dans cette famille-là, à ce moment-là. Et quand Rome brûle, ce n'est pas le moment d'ergoter et de se livrer à des batailles de théories.

Références

- [1] Winnicott DW. La tendance antisociale. In: De la pédiatrie à la psychanalyse. Paris: Payot; 1969.
- [2] Arendt H. Considérations morales éd. Payot. Rivages: Coll. Rivages poche; 1996.
- [3] <http://ist.inserm.fr/basisrapports/trouble-conduite>.



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Archives de pédiatrie 14 (2007) 565–568

Archives de
pédiatrie

<http://france.elsevier.com/direct/ARCPED/>

Table ronde : Dépistage et prise en charge des troubles du comportement de l'enfant (Pédiatrie sociale)

Actualité du trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent

Current perspectives on conduct disorders in children and adolescents

P. Jeammet

Service de psychiatrie de l'adolescent et du jeune adulte, institut mutualiste Montsouris, 42, boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Trouble des conduites ; Dépistage

Keywords: Child behavior disorders; Mental health

L'Inserm a publié fin 2005 à la demande de la CANAM une expertise collective sur le trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent [1]. C'était la troisième expertise en 5 ans concernant la pathologie mentale. Elle s'inscrivait dans le cadre d'un accord sur 7 ans entre ces 2 organismes pour financer des expertises dans des domaines où la demande de soins augmente, comme celui de la santé mentale, notamment des enfants et des adolescents, ou les pathologies du vieillissement, alors que les données manquent sur la fréquence et la nature des troubles et que les réponses thérapeutiques sont multiples et parfois divergentes.

Les 2 rapports précédents concernant la pathologie mentale portaient, le premier sur « Troubles mentaux : dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent » ; le second sur l'évaluation des thérapeutiques. Ces 2 rapports avaient déjà soulevé des critiques et un malaise chez une part importante de la communauté des pédopsychiatres et des psychologues et, plus généralement des acteurs de soins dans le domaine de la santé mentale de l'enfant et de l'adolescent.

Il était déjà reproché à ces rapports de s'appuyer presque exclusivement sur la littérature anglo-saxonne et de ne pas prendre suffisamment en compte les pratiques françaises largement influencées par l'approche psychodynamique, si ce n'est psychanalytique, avec pour conséquence un sentiment d'igno-

rance, voire de disqualification d'une pratique, notamment au niveau du secteur, riche tant sur le plan quantitatif que qualitatif, avec en arrière-fond la perception que la qualité relationnelle du travail et le souci de soutenir un développement le plus satisfaisant possible de la personnalité étaient méconnus au profit des résultats essentiellement comportementaux et à court terme.

Dans ce contexte tendu de méconnaissance réciproque le dernier rapport sur le trouble des conduites est venu mettre le feu aux poudres. Il est vrai que le sujet s'y prêtait et qu'il était pour le moins délicat de traiter de troubles difficiles à définir, dont les limites entre normal et pathologique sont floues, en partie dépendantes de la tolérance de l'environnement et des normes sociales, et dont la qualification même de trouble des conduites prend en français une connotation morale et disciplinaire qu'elle n'a pas en anglais. Plus encore, le rapport prône un repérage précoce des troubles, en particulier entre 3 et 5 ans et fait le lien entre ces troubles précoces et des troubles graves du comportement à l'adolescence de type antisocial conduisant à la délinquance. Il souligne également le rôle possible des facteurs biologiques et d'hérédité. La juxtaposition dans un communiqué de presse de l'Inserm très lapidaire et percutant de quelques mots « phares », tels que : enfants de 3 à 5 ans, troubles des conduites, dépistage, délinquance, hérédité, médicaments psychotropes a eu l'effet d'un détonateur et suscité une pétition qui a recueilli autour de 200 000 signatures et peut-être plus à ce jour. L'amalgame était facilité par la publi-

Adresse e-mail : philippe.jeammet@imm.fr (P. Jeammet).

cation peu après du rapport parlementaire sur la prévention de la délinquance, en même temps que se profilait la loi sur ce sujet.

Il est vrai que si le contenu de la pétition correspondait à celui du rapport ; il était difficile de ne pas la signer. En effet, par « une logique linéaire implacable », celle dont ferait preuve le rapport Inserm selon les rédacteurs de la pétition contre celui-ci, ce dernier est accusé de suivre une « *approche déterministe et suivant un implacable principe de linéarité, le moindre geste, les premières bêtises d'enfant risquent d'être interprétés comme l'expression d'une personnalité pathologique qu'il conviendrait de neutraliser au plus vite par une série de mesures associant rééducation et psychothérapie. À partir de 6 ans, l'administration de médicaments, psychostimulants et thymorégulateurs, devrait permettre de venir à bout des plus récalcitrants. L'application de ces recommandations n'engendrera-t-elle pas un formatage des comportements des enfants, n'induirait-elle pas une forme de toxicomanie infantile* ». Et pour faire bonne mesure, on appelle à la rescousse 2 leviers habituels de la manipulation populiste : la dérision, « *faudra-t-il aller dénicher à la crèche les voleurs de cubes ou les babilleurs mythomanes ?* » ; et l'amalgame politique où sous prétexte de l'existence de « *rapports au sujet de la prévention de la délinquance* » il s'agirait ni plus ni moins pour l'Inserm de servir « *de caution scientifique à la tentative d'instrumentalisation des pratiques de soins dans le champ pédopsychiatriques à des fins de sécurité et d'ordre public* ».

Qu'en est-il en fait ? Le rapport précise qu'on ne peut parler de troubles des conduites que devant un « ensemble de conduites répétitives et persistantes », décrits de façon précise dans un ensemble de 15 symptômes regroupés en 4 catégories pour la classification Nord américaine DSMIV-R et de 23 symptômes classés en 3 catégories pour la classification internationale CIM10. Le diagnostic ne peut en être porté que si les symptômes sont « sévères, repérés, durables ». Le trouble est rarement isolé et souvent associé avec l'hyperactivité avec ou sans trouble de l'attention, le trouble dépressif et les troubles anxieux. Bien que les études génétiques demeurent hétérogènes, une hérabilité génétique, mais pas une hérédité bien sûr, est estimée de l'ordre de 50 %, en interaction avec tous les autres facteurs, notamment environnementaux. Un tempérament et une personnalité qualifiée de « difficiles » sont fréquemment retrouvés, comme pour beaucoup de troubles mentaux caractérisés par : « qualité négative de l'humeur, faible adaptabilité, forte distractibilité, réaction émotionnelle intense, hyperactivité, repli social, agressivité, indocilité, impulsivité, absence de culpabilité ». Enfin une longue série de paramètres, eux aussi peu spécifiques sont retrouvés avec une fréquence suffisamment importante pour en faire des facteurs de risque. Ils vont de différentes modalités d'inadaptation des attitudes éducatives parentales à l'influence de contextes environnementaux familiaux et sociaux défavorables, aux troubles psychiques des parents, notamment dépression maternelle, jeune âge de celle-ci, stress et prises de toxiques pendant la grossesse.

L'ensemble peut faire cataloguer à la Prévert et les détracteurs n'ont pas manqué d'ironiser sur le peu de spécificité de

ces facteurs sur fond de stigmatisation sociale et morale ; néanmoins le regroupement de l'ordre d'un millier de publications convergentes confirme bien la pratique clinique et fait sens. C'est le cumul de ces facteurs de risque sur une personnalité vulnérable, dans un contexte familial affectif et éducatif défaillant, qui potentialise chaque facteur et enferme l'enfant dans un comportement qui va lui-même s'autorenforcer dans une interaction négative avec l'environnement, notamment scolaire et familial, et conduire à une marginalisation progressive que l'adolescence a de grandes chances d'aggraver enfermant le sujet dans une identité de plus en plus négative.

Le trouble des conduites s'exprime alors logiquement sur un mode franchement antisocial. L'accrochage et même plus souvent l'agglutinement avec des pairs dans la même situation vient compenser l'absence de liens gratifiants avec des adultes de référence et colmater le vécu d'abandon affectif, de dévalorisation et de dépression sous-jacente de ces adolescents, faisant le lit naturel d'une néo-organisation sociale qui peut prendre le visage de la délinquance. L'absence de ressources internes de ces adolescents, la profonde insécurité qui les habite les rend paradoxalement massivement dépendants du regard des autres, les adultes ou les pairs de la société établie, sur un mode qui oscille de l'angoisse d'abandon « tu ne me regardes pas tu me méprises » à l'angoisse d'intrusion persécutive « tu me regardes, qu'est-ce que tu me veux ? » ressentie très vite comme une menace sur leur identité et une forme de violence à laquelle ils se sentent justifiés de répondre par une violence en miroir de celle éprouvée.

L'absence de sécurité interne, de confiance en eux comme dans les autres (à l'exception de leurs doubles ceux qu'ils perçoivent comme étant comme eux) est le résultat de ces facteurs conjugués. Une fois le comportement installé, il échappe en grande partie aux multiples facteurs qui ont favorisé son installation. Il n'est pas inutile de tenter de supprimer ou d'alléger le poids de ces facteurs. Mais leur multiplicité, comme la complexité de leurs causes ne favorisent pas une résolution rapide. Quoiqu'il en soit des efforts nécessaires sont entrepris pour les faire disparaître, il est essentiel de ne pas perdre de vue le trouble des conduites dont la permanence est organisatrice de l'avenir de l'enfant en l'empêchant de se nourrir des apports nécessaires au développement de sa personnalité.

Ce point semble largement être sous-estimé encore, avec l'illusion qu'un regard nouveau et positif sur l'enfant suffira à inverser le cours des choses. C'est toujours possible, heureusement, et c'est le but poursuivi, mais à condition que cette évolution positive s'inscrive dans la réalité d'un changement de comportement qui seul permettra une inversion du cours des choses. Plus le changement est tardif, plus le poids du passé obèrera l'avenir rendant de plus en plus difficile une évolution positive. Plus les acquisitions seront faibles, plus l'abandon du comportement destructeur et négatif laissera l'enfant ou l'adolescent sans protection, comme a nu, dépourvu des ressources indispensables à un minimum d'estime de soi et de confiance en lui-même. L'écart risque d'apparaître insurmontable entre ses aspirations positives retrouvées et la réalité du possible et de ce qui s'offre à lui. La déception risque d'être

dramatique avec pour issue l'effondrement dépressif ou la reprise des conduites destructrices dans une fuite en avant dangereuse.

Tous les intervenants en santé de l'enfant s'accordent sur le fait qu'un enfant qui présente des troubles des conduites importants et durables est en difficulté, et court des risques majeurs pour le développement de sa personnalité. Tout enfant qui ne peut se nourrir de l'apport de l'environnement et des autres, que ce soient la nourriture, les échanges sociaux, le développement des apprentissages et des compétences, altère son image de lui-même, accroît sa dépendance à l'environnement et son besoin de s'opposer pour affirmer sa différence. Il se marginalise inévitablement s'il n'abandonne pas ce comportement. C'est cette marginalisation de fait qui représente le vrai danger de stigmatisation. Bien sûr le repérage précoce de ces difficultés peut être mal perçu par l'enfant et plus encore sa famille s'il est mal fait, et vécu comme un rejet non comme une occasion d'être aidé. Mais, être aidé ne veut pas dire attendre indéfiniment et accepter la poursuite du comportement. C'est à ce niveau qu'il convient d'inventer de nouvelles formes d'aide à côté de celles existantes. Le rapport en fournit de multiples exemples, en rien exhaustifs, qui ne concernent pas tous le domaine médical, loin s'en faut, mais où celui-ci peut contribuer à orienter et à soutenir l'action des enseignants et des éducateurs.

Il ne s'agit pas de disqualifier le travail déjà existant, mais de profiter de l'opportunité du rapport pour attirer l'attention des pouvoirs publics sur l'intérêt d'une action plus soutenue dans le temps, plus cohérente et plus diversifiée. Mais pour cela il faut que ces enfants et plus encore leurs familles acceptent, et soutiennent ces actions. C'est loin d'être toujours le cas pour des raisons multiples, mais où la peur joue un rôle dominant. Il peut être utile et même indispensable que la société pose fermement des limites, et explicite ce qu'elle peut tolérer et ce qu'elle n'accepte pas. Non par caprice ou excès de pouvoir, certes toujours possible, mais parce qu'elle a la conviction qu'on ne peut se développer sans acquisitions et sans une exigence de respect pour soi et pour les autres, les 2 se construisant toujours de pair. Respect de son corps et de celui de l'autre, comme de sa pensée, de ses convictions et de son image de lui. Pour que cela soit possible il faut que la rencontre soit possible ! Pour les sujets les plus en difficulté la peur leur fait fuir cette rencontre ou ne la rend possible que dans l'affrontement comme nous le soulignons ci-dessus.

Il faut savoir et pouvoir organiser cette rencontre parfois contre le gré de l'autre. Où est la liberté quand c'est la peur qui guide le comportement ? Parce que la peur est inscrite au cœur de l'individu, du fait de ses expériences antérieures, mais aussi de son tempérament. L'interdit et les limites imposées de l'extérieur peuvent être alors les seuls moyens de faire contre-poids à cette peur intérieure qui habite le sujet et qu'il n'a pas choisie. La destructivité n'est jamais un choix chez l'enfant, mais elle peut être agie par une contrainte interne qui ne dit pas son nom, qu'il subit et contribue à organiser ses relations et à le confirmer dans ses craintes. Ce n'est pas parce qu'on a été victime que cela justifie de devenir son propre bourreau ni celui des autres. Une contrainte extérieure peut être libératrice

si elle est l'occasion de rendre une rencontre possible, dont le sujet puisse se nourrir, à condition que l'autorité, même si elle appelle des sanctions, ne s'exerce pas pour humilier celui sur qui elle s'exerce. En miroir de ce que vit ce dernier, on est toujours entre le risque de l'abandonner à la tyrannie de ces contraintes internes ou d'exercer une violence intrusive.

Le rapport rappelle qu'on ne connaît pas les causes de ces troubles du comportement, mais qu'il existe des facteurs de risque multiples : familiaux, sociaux mais aussi génétiques. Il n'est pas question d'hérédité de type mendélien. Il n'y a pas de gène de la délinquance, de la violence pas plus que de tout trouble du comportement. En revanche, oui, il existe une héritabilité c'est-à-dire des facteurs appartenant à plusieurs gènes qui combinés entre eux vont influencer, en particulier l'expression de nos émotions et leur intensité sur un mode plutôt qu'un autre. On ne choisit pas ses émotions. Elles surgissent du plus profond de notre cerveau biologique sans nous demander notre avis. Plus elles sont intenses, plus elles risquent d'être contraignantes, c'est-à-dire difficiles à contrôler. C'est surtout le cas des émotions négatives, de rage, de peur, de colère... On devient alors dépendant de l'environnement qui les suscite, comme le taureau dans l'arène est dépendant du rouge que le torero agite devant ses yeux.

Or, il s'agit bien d'un vrai problème de santé publique : parce que ces comportements augmentent de fréquence ces dernières années en raison de facteurs multiples et dont les conséquences cumulées font que l'absence croissante à la fois de limites, et d'attention spécifique de la part des adultes équivaut à abandonner ces enfants à la violence de leurs réactions émotionnelles dont ils deviennent prisonniers. Ce sera d'autant plus vrai que ces enfants seront émotionnellement plus vulnérables. Le comprendre n'est pas les stigmatiser, mais au contraire les aider ainsi que leur famille à réaliser que ce n'est pas nécessairement de leur faute s'ils sont ainsi et ont du mal à changer. Mais, ils peuvent décider avec l'aide des parents de chercher des moyens pour retrouver plus de choix c'est-à-dire plus de liberté dans leur façon de réagir. Aux adultes de les aider à trouver ces moyens.

Personne ne peut se targuer d'avoir la recette contre l'enfermement d'un enfant dans ses conduites destructrices. Quelles que puissent être les causes de sa souffrance, il est injuste qu'il devienne involontairement son propre bourreau en se privant des apports dont il a besoin pour se développer. Il appartient aux adultes responsables de ne pas le laisser s'enfermer dans son comportement. Toute approche nouvelle efficace est une chance, car elle permet, bien utilisée, d'élargir notre palette d'outils et d'accroître pour l'intéressé ses chances de regagner en liberté. Ce débat en termes de combat n'a pas lieu d'être. Il est aussi stérile que désolant. Il se fait au détriment de l'intérêt de l'enfant, en principe, point commun essentiel des protagonistes. Il contribue ainsi posé à dramatiser la situation et à inquiéter les parents au lieu de favoriser une indispensable alliance. C'est aux professionnels de s'entraider dans la recherche des outils les plus performants, plutôt que de jouer aux pompiers pyromanes. C'est bien à l'enfant et à sa famille à juger en fin de compte après essai ce qui semble le mieux convenir.

Ce rapport pourrait être une chance. À nous professionnels de la saisir. Il peut permettre de développer un véritable travail de prévention et de prendre conscience de l'ampleur des besoins. Une chance, oui, de sortir ces enfants de la véritable situation d'abandon où on les laisse. Car on est devant un problème de massification des besoins auquel l'approche purement individuelle qui prévaut actuellement ne peut répondre et qui ne peut concerner qu'une minorité, souvent privilégiée du fait de l'attention dont elle bénéficie. On ne peut continuer ainsi si on veut toucher la masse des enfants qui en ont le plus besoin. Au lieu une fois de plus de dépenser nos énergies en nous apostrophant pour défendre nos territoires et notre confort de pensée, accep-

tons de travailler ensemble en faisant confiance à tous les acteurs de terrain pour nous éviter de tomber dans des dérives toujours possibles ici ou là, mais qui nous menacent moins que le laisser-faire d'aujourd'hui. Celui-ci laisse bien seuls des parents et des enseignants bien placés pour savoir que ce n'est pas le conformisme social et l'obéissance qui menacent le plus nos écoles.

Référence

- [1] Le trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. Édition Inserm; 2005.

Reproduction interdite

Table ronde : Approches pratiques en hépatologie pédiatrique (GFHGNP, SFEIM)

Approches diagnostiques et prise en charge des cholestases de l'enfant

Diagnostic approach and treatment of neonates and children cholestasis

K. Mention*, D. Dobbelaere, F. Gottrand

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, rue Eugène-Avinée, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 19 mars 2007 ; accepté le 20 mars 2007

Disponible sur internet le 18 avril 2007

Mots clés : Cholestase ; Atrésie des voies biliaires ; Acides biliaires ; Gamma-GT

Keywords: Cholestasis, congenital; Biliary atresia; Bile acids

La démarche diagnostique d'une cholestase varie en fonction de l'âge de l'enfant. Une cholestase néonatale doit absolument être reconnue précocement afin d'en déterminer le diagnostic étiologique avant l'âge d'un mois. En effet, tout nouveau-né porteur d'un ictère cholestatique doit être, a priori, considéré comme suspect d'atrésie des voies biliaires (AVB) [cause la plus fréquente de cholestase : 1/10 000 naissances] [1], dont le pronostic dépend de la précocité du diagnostic, du degré d'expérimentation du centre de prise en charge, et de la précocité du traitement chirurgical (< 45 jours de vie) [2]. Chez l'enfant, l'AVB ne représentant plus la crainte diagnostique principale, l'approche diagnostique se fera par étapes successives.

1. Approches diagnostiques d'une cholestase du nouveau-né ou du nourrisson

1.1. Approche clinique

Tout enfant présentant un ictère associé à des selles complètement ou partiellement décolorées se prolongeant au-delà de dix jours doit être hospitalisé pour établir le diagnostic étiologique de cette cholestase avant l'âge d'un mois [3]. Pendant l'hospitalisation, la couleur des selles doit être surveillée en

recueillant chacune des selles dans un pot [4]. L'ictère cholestatique doit se distinguer d'un ictère par insuffisance hépatocellulaire (TP non corrigé par la vitamine K) secondaire à une galactosémie, tyrosinémie ou intolérance héréditaire au fructose [3].

Les principales causes de cholestase autres que l'AVB (déficit en α_1 antitrypsine, syndrome d'Alagille, mucoviscidose), associant ictère, décoloration plus ou moins importante des selles, coloration des urines et parfois hépatomégalie, doivent être recherchées dès l'entrée en hospitalisation, et les résultats des examens paracliniques spécifiques doivent être récupérés dans un délai court de quelques jours, permettant d'orienter rapidement la prise en charge thérapeutique [5].

1.2. Examens complémentaires

Des investigations de première intention doivent être réalisées en urgence chez tout nouveau-né ou nourrisson admis pour une cholestase [5] (Tableau 1).

Si le diagnostic étiologique ne peut être posé au terme de ces premières explorations, les investigations doivent être poursuivies selon un arbre décisionnel précis (Fig. 1).

Si l'urgence diagnostique de l'AVB est éliminée, l'approche diagnostique d'une cholestase peut être orientée en fonction des données de l'examen clinique et des investigations biologiques (Tableau 2).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : k-mention@chru-lille.fr (K. Mention).

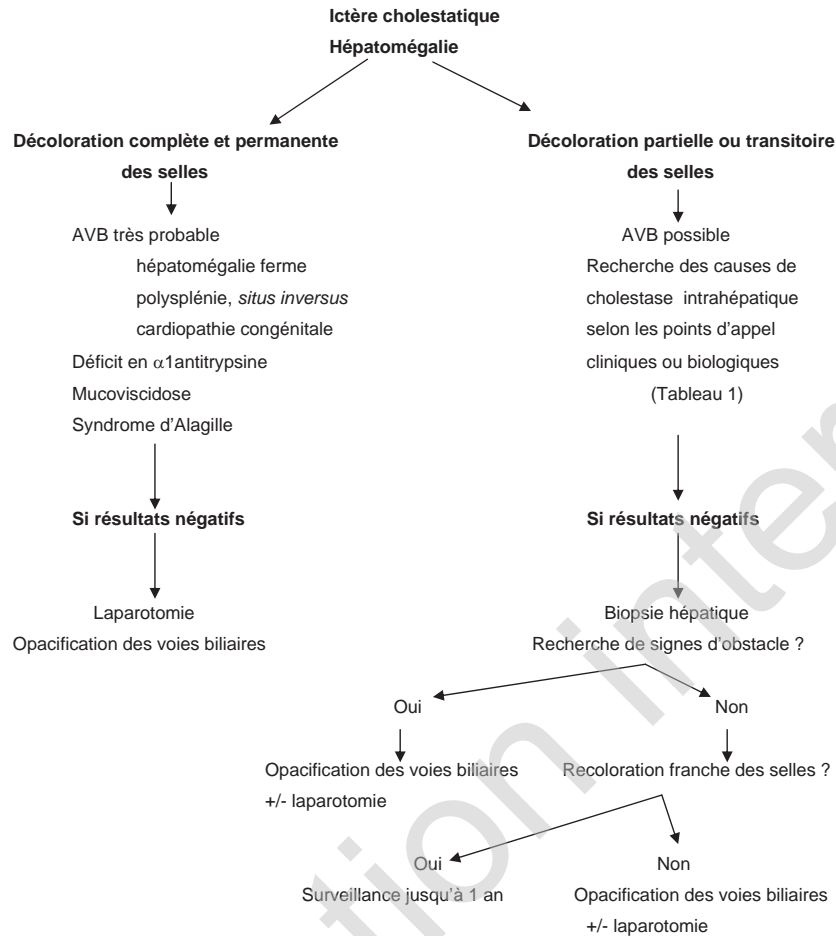


Fig. 1. Approche diagnostique d'une cholestase néonatale [3].

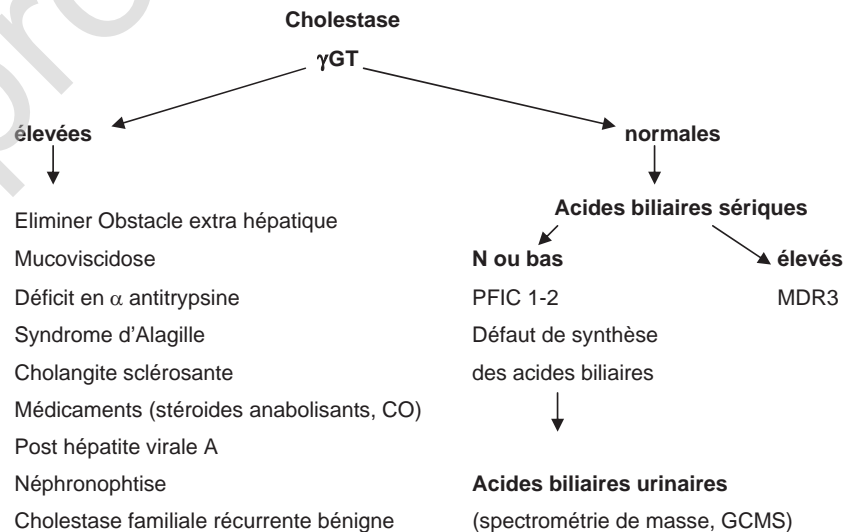


Fig. 2. Approche diagnostique d'une cholestase de l'enfant en fonction du niveau des γ GT.

Tableau 1

Investigations à réaliser en urgence chez tout nouveau-né ou nourrisson admis pour une cholestase

NFS, plaquettes, TP et facteurs de coagulation
Glycémie et ionogramme sanguin, cholestérol
Bilan hépatique complet : TGO, TGP, γ GT, Bilirubine libre et conjuguée
Électrophorèse des protéines sériques
Trypsine immunoréactive
Cortisol à huit heures
TSH _{us}
Sérologie toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, syphilis
Examen cyto bactériologique des urines
Échographie abdominale
Radios de rachis
Examen ophtalmologique (fond d'œil et lampe à fente)

2. Approches diagnostiques d'une cholestase de l'enfant

Chez l'enfant, l'AVB ne représente plus la crainte et l'urgence diagnostique principale. L'approche diagnostique se fera par étapes, après avoir éliminé un obstacle extrahépatique, et en recherchant les causes intrahépatiques ou intra- et extrahépatiques de cholestase, en fonction du contexte clinique et biologique. Les investigations initiales sont identiques à celles

Tableau 2

Orientation diagnostique d'une cholestase du nouveau-né ou du nourrisson en fonction des éléments cliniques et paracliniques

Signes cliniques d'orientation	Signes biologiques d'orientation	Diagnostic à évoquer
Visage triangulaire Embryotoxon postérieur Vertèbres en « ailes de papillon » Sténose artère pulmonaire	Hypercholestérolémie	<i>Syndrome d'Alagille</i>
Toux persistante	Guthrie j3 Trypsine immunoréactive	<i>Mucoviscidose</i>
Choriorétinite, RCIU Bandes claires métaphysaires	Sérologies spécifiques	<i>Fœtopathies</i>
Splénomégalie	<ul style="list-style-type: none"> • CRP élevée, hémocultures + • Lymphocytes vacuolés, myélogramme : cellules de surcharge • Anémie hémolytique, hypoglycémie sans cétose, citrulline élevée 	<i>Infections bactériennes</i> <i>Niemann Pick C, Gaucher</i> <i>Déficit en transporteur glutamate/aspartate</i>
Micropénis	Hypoglycémie néonatale	<i>Déficit en cortisol</i>
Hypotonie, hypothermie	Guthrie j3	<i>Hypothyroïdie</i>
Hypotonie majeure, atteinte oculaire et/ou auditive, neuropathie périphérique	Acides gras à très longues chaînes (AGTLC), acide phytanique, pipécolique, pristanique, acides biliaires	<i>Déficit d'oxydation péroxysomale</i>
Encéphalopathie et tubulopathie, et nystagmus précoce	Insuffisance hépatocellulaire Hyperlactacidémie, L/P >20 Lactocorrachie > 2 mmol/L	<i>Cytopathie mitochondriale</i> <i>syndrome Gracile</i> <i>DGUOK</i>
Cataracte, tubulopathie Infection à <i>E. Coli</i>	Insuffisance hépatocellulaire	<i>Galactosémie</i>
Tubulopathie	Insuffisance hépatocellulaire, α -foeto-protéine très élevée	<i>Tyrosinémie type 1</i>
Vomissements, prise de fructose	Insuffisance hépatocellulaire, hypoglycémie	<i>Intolérance héréditaire au fructose</i>
Arthrogrypose, tubulopathie	Absence de pic d' α_1 globuline sur le profil d'électrophorèse des protéines γ GT normales	<i>ARC syndrome</i> <i>Déficit en α_1 antitrypsine</i>
	ECBU	<ul style="list-style-type: none"> • Déficits de synthèse acides biliaires • Cholestases fibrogènes familiales
		Infections urinaires post natales

du nouveau-né hormis les sérologies de fœtopathies, le cortisol et l'ECBU. Les causes de cholestase de l'enfant sont reportées dans la Fig. 2, classées selon le niveau des γ GT, un des éléments d'orientation diagnostique, témoin très sensible de l'atteinte biliaire [6].

3. Prise en charge d'une cholestase

Tout nouveau-né ou nourrisson atteint d'un ictère cholestatique doit être hospitalisé pour en rechercher rapidement la cause et recevoir aussitôt une injection parentérale de vitamine K pour prévenir les complications hémorragiques (en suivant les valeurs du temps de Quick) [4]. La couleur des selles doit être surveillée et notée dès l'admission, et le nouveau-né devra être rapidement transféré dans un centre médicochirurgical spécialisé pour réaliser les investigations étiologiques en quelques jours et la prise en charge thérapeutique.

Lorsque le diagnostic étiologique est posé, il faudra surveiller et prévenir les conséquences nutritionnelles de la cholestase chronique, qui entraîne une diminution de la masse maigre et de la masse grasse, des acides gras essentiels, des vitamines liposolubles, et une carence en oligoéléments [7].

La cholestase perturbant l'absorption lipidique, dans un contexte fréquent d'anorexie, la prise en charge d'une cholestase chronique nécessite en fonction de son intensité une alimentation hypercalorique enrichie en triglycérides à chaîne moyenne per os ou entérale, selon la croissance pondérale de l'enfant, une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D intramusculaire, E, K per os) [8] et éventuellement la mise en route de l'acide ursodésoxycholique (10 mg/kg \times 2/j) acide biliaire tertiaire [9].

4. Conclusion

Le diagnostic étiologique de cholestase du nourrisson est une urgence afin de dépister et traiter chirurgicalement, au plus vite, dans un centre référent, les atrésies des voies biliaires. Ces mesures font actuellement partie des démarches de santé, spécifiant la couleur des selles sur le carnet de santé. Tout nouveau-né ou nourrisson présentant une cholestase doit être hospitalisé pour contrôler en urgence le TP, et recevoir de la vitamine K. Lorsque le diagnostic d'AVB est éliminé, les orientations diagnostiques se feront en fonction des signes d'appel de l'examen clinique, des examens paracliniques et

de l'âge de l'enfant. Une surveillance à long terme et une prise en charge nutritionnelle sont indispensables dans les cholestases chroniques.

Références

- [1] Gauthier F, Laurent J, Pariente D, et al. De la nécessité du diagnostic précoce des cholestases chirurgicales du nourrisson. *Ann Pediatr (Paris)* 1990; 37:563–6.
- [2] Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, et al. Late referral for biliary atresia-missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989;1:421–3.
- [3] Bernard O. Diagnostic précoce des ictères cholestatiques chez le nouveau-né. *Arch Pediatr* 1998;5:1031–5.
- [4] Bernard O. Plaidoyer pour le diagnostic précoce de l'atrésie des voies biliaires. Douze erreurs à ne pas commettre. *Arch Pediatr* 1995;2:937–9.
- [5] McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002;7:153–65.
- [6] Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, et al. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:21–6.
- [7] Novy MA, Schwarz KB. Nutritional considerations and management of the child with liver disease. *Nutrition* 1997;13:177–84.
- [8] Ng VL, Balistreri WF. Treatment options for chronic cholestasis in infancy and childhood. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:419–30.
- [9] Rifai N, Gottrand F. Role of ursodeoxycholic acid in pediatric cholestatic disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:852–9.

Table ronde : Approches pratiques en hépatologie pédiatrique (GFHGNP, SFEIM)

Découverte d'une hépatomégalie

Hepatomegaly: diagnosis approach

P. Labrune*, P. Trioche-Eberschweiler, A. Mollet-Boudjemline, V. Gajdos

Service de pédiatrie, centre de référence « Maladies héréditaires du métabolisme hépatique », hôpital Antoine-Béclère, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, BP 405, 157, rue de la porte de Trivaux, 92141 Clamart cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Hépatomégalie ; Atrésie des voies biliaires ; Maladies métaboliques

Keywords: Hepatomegaly; Biliary atresia; Inherited metabolic diseases; Child

La découverte d'une hépatomégalie chez l'enfant peut schématiquement survenir dans 3 circonstances cliniques bien différentes : hépatomégalie isolée, hépatomégalie associée à une cholestase, hépatomégalie associée à une nécrose hépatocellulaire. L'orientation diagnostique est avant tout clinique, fonction de l'âge de l'enfant, des manifestations associées. Les caractéristiques cliniques de l'hépatomégalie peuvent à elles seules orienter vers un diagnostic, selon que le foie est mou ou dur, le bord inférieur tranchant, l'hépatomégalie douloureuse. Pareillement, l'association à une splénomégalie peut permettre d'évoquer certains diagnostics. Les examens biologiques, les examens d'imagerie, ne viennent que dans un second temps pour apprécier la gravité de la maladie et parvenir au diagnostic de cause.

1. Hépatomégalie « isolée »

C'est lorsque l'hépatomégalie est isolée que ses caractéristiques cliniques prennent toute leur importance [1,2].

1.1. Foie de consistance normale

1.1.1. Absence de splénomégalie

Dans cette situation, il faut rechercher l'existence d'une hypoglycémie de jeûne associée ou non à une acidose, tout

particulièrement une acidose lactique. Il faut également apprécier la croissance staturopondérale, rechercher l'existence d'une hypotonie, d'une atteinte cardiaque, d'une atteinte tubulaire. L'existence d'une hypoglycémie de jeûne court peut orienter vers le diagnostic de glycogénose de type I (en association avec une acidose lactique, une hypertryglycémie, une hyperuricémie) par déficit en glucose-6-phosphatase, ou III (sans acidose lactique) par déficit en amylo 1-6-glucosidase, surtout s'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un petit nourrisson [2]. Un déficit en fructose 1-6-biphosphatase peut aussi être évoqué devant la constatation d'une hypoglycémie au jeûne plus prolongé, associée à une hyperlactacidémie. L'association à un retard de croissance peut faire rechercher un déficit en glycogène synthase (exceptionnel, à l'origine d'hypoglycémie de jeûne avec cétose).

L'existence d'une hypotonie et d'une cardiopathie doit faire rechercher, chez un petit nourrisson, une maladie de Pompe (glycogénose de type II, déficit en maltase acide), une cytopathie mitochondriale (autres atteintes viscérales, hyperlactacidémie, points « redox »). La présence d'un retard de croissance doit faire rechercher des anomalies congénitales de la glycosylation (CDG syndrome), des anomalies de l'oxydation des acides gras [1].

Une hépatomégalie strictement isolée chez un nourrisson ou un plus grand enfant peut faire évoquer une glycogénose de type VI (déficit en phosphorylase hépatique), une acidurie argininosuccinique (hyperammoniémie), des maladies du métabolisme du cholestérol.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.labrune@abc.aphp.fr (P. Labrune).

1.1.2. Présence de splénomégalie

Dans ce cas de figure, il faut évoquer avant tout une maladie de surcharge (existence éventuelle de signes associés comme des traits grossiers, une raideur articulaire, une atteinte neurologique progressive).

Chez le nouveau-né ou le petit nourrisson, il faut citer, dans cette situation, la mucopolidose de type II (I-cell-disease), la galactosialidose (forme précoce), la maladie de Landau.

Lorsque l'enfant est un peu plus âgé (1 à 2 ans), surtout s'il existe une atteinte neurologique progressive, il faut évoquer une mucopolysaccharidose de type I (maladie de Hunter) ou VI (maladie de Maroteaux Lamy), une maladie d'Austin (déficit multiple en sulfatase), une α -mannosidose [1]. Chez l'enfant plus âgé, surtout si s'associent un retard de croissance, une anorexie, une diarrhée chronique, une hypotonie, on peut évoquer une maladie de Niemann-Pick type A (atteinte pulmonaire interstitielle), une maladie de Farber (atteinte pulmonaire, nodules cutanés, épisodes d'hyperthermie), une maladie de Wolman (calcifications surrénaliennes, déficit en lipase acide), une glycogénose de type 1B (hépatomégalie molle, infections récidivantes, hypoglycémie et neutropénie, étude moléculaire du gène *G6PT*), une maladie de Gaucher type II (spasticité).

Chez le nourrisson plus grand et chez l'enfant, une hépatosplénomégalie isolée peut faire évoquer une maladie de Niemann-Pick type B, une maladie de Gaucher de type I (pancytopénie et splénomégalie très volumineuse). À cet âge de la vie, l'association à des manifestations neurologiques et ophtalmologiques doit faire évoquer une maladie de Niemann-Pick C, une maladie de Gaucher avec atteinte neuronale (Gaucher type III).

1.2. Foie ferme ou dur

Chez l'enfant de moins d'un an, il faut évoquer une tyrosinémie type 1 (succinyl acétone urinaire, élévation α -foetoprotéine sérique, déficit en fumaryl acétoacétase), une galactosémie (spot test, mesure de l'activité de la galactose-1-phosphate uridylyltransférase), une glycogénose de type IV (déficit en enzyme branchante), voire une exceptionnelle hémochromatose néonatale.

Chez l'enfant entre 1 et 6 ans, on évoque un déficit en α -1-antitrypsine avec évolution cirrhogène (splénomégalie associée, antécédent de cholestase néonatale prolongée, électrophorèse des protides sériques, dosage et phénotype PI).

Chez l'enfant âgé de plus de 6 ans, on doit évoquer une maladie de Wilson (céruloplasmine, cuivre sérique et urinaire, étude moléculaire), une mucoviscidose, une rare glycogénose de type III (déficit en enzyme débranchante).

2. Hépatomégalie avec cholestase

Dans cette situation s'associent à l'hépatomégalie, un ictère, une décoloration des selles, des urines foncées, un prurit chez l'enfant après l'âge de 4 à 6 mois.

2.1. Chez le nouveau-né

On doit avant tout penser à l'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques (AVBEH), seule véritable urgence chirurgicale. Toute cholestase néonatale est, jusqu'à preuve du contraire, une AVBEH dont la prise en charge doit être assurée par une équipe médicochirurgicale spécialisée (l'intervention de Kasai doit être effectuée avant l'âge de 6 semaines pour avoir le maximum de chances de succès), [3–5]. L'échographie abdominale est le plus souvent normale dans cette situation. Elle permet d'éliminer d'autres causes biliaires, curables chirurgicalement (kyste du cholédoque...). Une fois éliminée l'AVBEH, on peut évoquer, en période néonatale, par argument de fréquence, un déficit en α -1-antitrypsine. Une paucité ductulaire syndromique (syndrome d'Alagille, [6]) peut également être recherchée (embryotoxon, anomalies vertébrales radiologiques, sténose pulmonaire de gravité variable). On peut également évoquer, bien que plus rare, une maladie de Byler (cholestase intrahépatique familiale avec activité gamma GT normale), une maladie du métabolisme des acides biliaires (gamma GT normales), une maladie de Niemann-Pick type C, une hémochromatose néonatale (probablement en rapport avec une allo-immunisation materno-fœtale), un syndrome de Zellweger ; plus rarement on doit évoquer une galactosémie, une fructosémie (vomissements associés, recherche des mutations fréquentes au sein du gène codant le *fructose-1-phosphate aldolase*), une mucoviscidose (dépistage néonatal), une tyrosinémie type 1.

2.2. Chez le nourrisson

Outre les diagnostics précédemment évoqués chez le nouveau-né, on doit rechercher des anomalies congénitales de la glycosylation (CDG syndrome).

3. Hépatomégalie avec signes de nécrose hépatique

Dans cette situation, on peut trouver de nombreux signes associés à l'hépatomégalie, tels un ictère, des œdèmes, un syndrome hémorragique, des épisodes d'hypoglycémie. Biologiquement, on trouve également une élévation des transaminases et parfois des stigmates biologiques d'insuffisance hépatocellulaire.

Chez le nouveau-né et le petit nourrisson [7], on doit évoquer une galactosémie, une intolérance au fructose, une tyrosinémie type 1, une hémochromatose néonatale, une cytopathie mitochondriale, un déficit en LCHAD (*long chain acyl-CoA dehydrogenase*).

Chez le nourrisson plus âgé et chez l'enfant, on évoque un déficit en α -1-antitrypsine et une maladie de Wilson.

4. Conclusion

La découverte clinique d'une hépatomégalie doit faire raisonner, de façon systématique, en fonction du caractère isolé

ou non de cette hépatomégalie, de ses caractéristiques cliniques, de l'âge de l'enfant. L'anamnèse et l'examen clinique restent primordiaux. La prise en charge de ces maladies relève, pour la plupart, d'équipes spécialisées.

Références

- [1] Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes : diagnosis/algorithms. In: Scriver CM, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill; 2001. p. 1327–403 (8th edition).
- [2] Odièvre M. Clinical presentation of metabolic liver disease. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:526–30.
- [3] Bernard O. Cholestatic childhood liver diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62:295–9.
- [4] Bernard O. Cholestases néonatales : progrès 1990–2005. *Arch Pédiatr* 2006;13:20–3 (Hors série n°1).
- [5] Lykavieris P, Chardot C, Sokhn M, et al. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. *Hepatology* 2005;41:366–71.
- [6] Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, et al. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001;49: 431–5.
- [7] Labrune P. Exploration d'un ictère néonatal. *MT Pédiatrie* 2001;4:127–32.

Table ronde : Approches pratiques en hépatologie pédiatrique (GFHGNP, SFEIM)

Approche diagnostique et prise en charge des insuffisances hépatocellulaires chez l'enfant

Diagnostic approach and management of liver failure in children

P. Broué*, E. Mas

Service d'hépatologie, de gastroentérologie, de nutrition, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 09, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Insuffisance hépatique ; Transplantation hépatique

Keywords: Liver insufficiency; Liver transplantation; Child

L'insuffisance hépatocellulaire est la conséquence multiviscérale de l'altération des fonctions hépatiques. Dans ce texte, nous n'aborderons pas les insuffisances hépatocellulaires consécutives à une maladie chronique du foie ayant conduit à une cirrhose. Nous développerons les insuffisances hépatocellulaires aiguës (IHA) qui surviennent subitement chez des enfants en bonne santé. Cet état critique, qui se constitue en quelques jours, menace le pronostic vital dans plus de 70 % des cas [1].

1. Approche diagnostique

L'approche diagnostique d'une IHA doit tenir compte du contexte clinique, de l'âge de l'enfant et des données épidémiologiques et distinguer les symptômes attribuables à l'IHA de ceux liés à sa cause. Cette démarche doit être menée en parallèle à la prise en charge thérapeutique. La rapidité d'évolution peut gêner l'enquête étiologique et de nombreuses causes ne sont pas identifiées. Les explorations devront être hiérarchisées en favorisant les examens indispensables à la surveillance du patient, à la mise en route d'un traitement curatif spécifique et à la recherche de contre-indications à une transplantation hépatique. Lorsqu'elle est nécessaire, la biopsie hépatique est souvent réalisée sous laparotomie. Avant toute

chose, il faut s'assurer de l'absence d'éléments antérieurs pouvant faire suspecter l'évolution ultime d'une maladie chronique du foie.

1.1. Principales causes chez le nourrisson de moins de 1 an

Dans cette tranche d'âge, plus de 20 % des causes d'IHA ne sont pas identifiées [2]. Les maladies métaboliques représentent près de la moitié des cas et les infections 15–20 %. Les autres causes regroupent des pathologies diverses comme les chocs hémodynamiques d'origines variées (bactériens, malformations vasculaires ou cardiaques), les pathologies malignes (leucémies néonatales, syndromes d'activation macrophagique familiaux ou secondaires), les hépatites auto-immunes ou les insuffisances surrénales [3,4].

La recherche d'une cause métabolique doit être systématique, en raison de sa fréquence et des possibilités de traitement curatif ou de régime spécifique permettant de corriger l'IHA [5]. Prépondérante chez le nouveau-né, l'hémochromatose néonatale (HN) débute pendant la période fœtale et s'associe à un dépôt massif de fer hépatique et extrahépatique détectable sur une biopsie de glandes salivaires accessoires et/ou par une imagerie en résonance magnétique nucléaire du pancréas et du cerveau. Le diagnostic est orienté par une insuffisance hépatique dès les premières heures de vie et une hyperferritinémie (> 1000 µg/l). L'administration précoce d'un cocktail antioxydant peut améliorer la symptomatologie et certaines équipes proposent une transplantation hépatique néonatale [5,6].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : broue.p@chu-toulouse.fr (P. Broué).

Récemment, il a été montré que l'HN pouvait être la conséquence d'une allo-immunisation maternelle dirigée contre des antigènes du foie fœtal. Galactosémie congénitale et intolérance héréditaire au fructose se révèlent souvent dans le premier mois de vie. Respectivement traitées par l'exclusion alimentaire définitive du galactose et du fructose, le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique sur les globules rouges (UGP galactose) ou sur le foie (aldolase hépatique) ou encore par la détection de mutation [7]. Les cytopathies mitochondriales sont la cause métabolique la plus fréquente chez le petit nourrisson [3]. Elles correspondent à un déficit enzymatique de la chaîne respiratoire ou à une déplétion de l'ADN mitochondrial. Les enfants se présentent souvent avec une hypoglycémie, des vomissements, des altérations de l'hémostase, une acidose et une élévation de l'acide lactique avec ou sans atteinte neurologique. Le diagnostic suggéré par l'atteinte d'autres organes (rein, cœur, anomalies hématologiques), des rapports redox plasmatiques élevés ou des anomalies chromatographiques des acides organiques, est confirmé par l'étude de chaîne respiratoire sur biopsie musculaire et/ou hépatique [5]. La tyrosinémie type 1 peut se révéler dans les premiers mois de vie. La présence de succinyl-acétone urinaire confirme le diagnostic. Le traitement par NTBC permet une correction clinique et biologique [7]. Certains déficits enzymatiques du cycle de l'urée ou de l'oxydation des acides gras peuvent se révéler par une IHA au cours d'un syndrome de Reye métabolique et pourraient représenter une partie des causes non identifiées à tout âge. Le profil plasmatique des acylcarnitines, la chromatographie des acides aminés et des acides organiques des urines et du sang permettent d'aborder ces diagnostics confirmés sur étude enzymatique tissulaire [8].

Les hépatites infectieuses néonatales sont secondaires au virus herpes simplex 1 ou 2 (HSV), tandis que chez le nourrisson une multitude de virus (entérovirus, herpes hominis 6 (HHV6), EBV, CMV...) peuvent entraîner une IHA. L'hépatite A ne se rencontre pas avant l'âge de 1 an. Un traitement curatif est possible pour hépatites à HSV (Acyclovir®) et à HHV6 (Gancyclovir®) s'il est débuté au moindre doute [5,9].

1.2. Principales causes chez l'enfant de plus de 1 an

Dans ce groupe d'âge, la moitié des causes d'IHA ne sont pas retrouvées. On identifie, en proportion à peu près équivalente, des causes métaboliques, infectieuses, auto-immunes, toxiques et hémodynamiques [2].

La maladie de Wilson représente la principale maladie métabolique chez l'enfant après 3 ans. Elle peut débiter comme une hémolyse et/ou mimer une hépatite virale ou auto-immune. L'abaissement des phosphatases alcalines, de la céruléoplasmine et une cuprurie de base supérieure à 100 µg/24 h ou supérieure à 1600 µg /24 h après test à la D-pénicillamine orientent le diagnostic [1,7]. Le traitement chélateur du cuivre (D-pénicillamine) peut permettre une récupération lente mais complète. Chaque forme d'hépatite auto-immune peut se révéler par une IHA à tout âge en mimant une hépatite virale. L'identification d'autoanticorps (antimuscle lisse, anti-LKM,

anticytosol, antinoyaux) ou un test de Coombs positif confirment le diagnostic. En l'absence de réponse rapide au traitement associant corticoïde-azathioprine, une transplantation hépatique peut être nécessaire. L'hépatite A est la principale cause infectieuse d'IHA chez l'enfant et jouit du meilleur pronostic puisqu'on observe 70 % de récupération spontanée sans transplantation [10]. Les hépatites B, D et E ou à d'autres virus sont plus rares. Tests sérologiques ou détection du génome viral par PCR permettent le diagnostic. De nombreux médicaments ou toxines (champignons) peuvent entraîner une IHA chez l'enfant. L'intoxication au paracétamol, fréquente dans les pays anglo-saxons, doit être traitée par N-acétylcystéine intraveineuse le plus tôt possible [1,7]. L'acide valproïque et les anti-inflammatoires stéroïdiens peuvent révéler un déficit de la bêtaoxydation des acides gras.

2. Prise en charge de l'insuffisance hépatocellulaire

Menée en parallèle à la démarche diagnostique, la prise en charge du patient a 2 objectifs essentiels : prévenir les complications de l'insuffisance hépatique et recueillir des éléments pronostiques pour évaluer l'indication d'une transplantation hépatique [1,7].

2.1. Complications de l'insuffisance hépatique

La situation d'insuffisance hépatocellulaire expose toujours à des perturbations métaboliques (rétention hydrosodée, ascite, hypoglycémie) et à un risque majeur d'infection, d'hémorragie digestive, de dénutrition, d'encéphalopathie, d'œdème cérébral, d'insuffisance rénale, d'instabilité hémodynamique et finalement de défaillance multiviscérale. Ces complications peuvent survenir brutalement parfois en même temps et aggraver l'état du patient en quelques heures.

Prévenir les complications repose sur 3 groupes de mesures :

- un traitement symptomatique de base : restriction hydrosodée (2/3 des besoins de bases), perfusion de sérum glucosé intraveineux ou nutrition entérale (maintenir une glycémie > 4 mmol/l) excluant fructose et galactose, restriction protidique, prévention des hémorragies (vit K, protection gastrique) ;
- éviter les erreurs : arrêt immédiat de tout médicament dans l'hypothèse d'une cause toxique et pour ne pas aggraver une insuffisance rénale ou majorer des troubles de la conscience ; éviter la perfusion de plasma frais en l'absence d'hémorragie pour surveiller les facteurs de la coagulation ;
- organiser une surveillance rigoureuse clinique et biologique pour évaluer les facteurs pronostiques et décider d'une transplantation hépatique. Quelques paramètres biologiques (transaminases, bilirubine totale et conjuguée, paramètres de l'hémostase) doivent être prélevés régulièrement toutes les 6 heures car leur cinétique évolutive à une valeur pronostique.

Faire face aux complications est une entreprise complexe qui nécessite des moyens lourds et spécialisés. Lorsque les troubles de la conscience sont marqués, une ventilation artificielle est indispensable. La lutte contre l'œdème cérébral peut nécessiter l'administration de mannitol. En cas d'hémorragie digestive, il faut administrer du lactulose et de la néomycine par voie entérale. Une antibiothérapie large spectre voire un traitement antifongique doivent être débutés au moindre doute d'infection (60 % des causes de décès sont attribuées à des infections). L'hémodynamique doit être soutenue par un remplissage vasculaire et l'utilisation de drogues vasoactives. En cas d'insuffisance rénale, on utilise des systèmes d'épuration extracorporelle spécifiques réalisés en continu.

2.2. Facteurs pronostiques

En l'absence de traitement et/ou de transplantation hépatique, l'IHA est grevée d'une mortalité de 70 % chez l'enfant [1,5,7]. À la différence de l'adulte, tous les enfants en IHA ne font pas obligatoirement une encéphalopathie mais peuvent cependant décéder [2]. Les risques de décès sont toutefois plus élevés chez les enfants qui développent une encéphalopathie hépatique. Les facteurs pronostiques ne sont pas encore bien définis. D'une manière générale, les maladies métaboliques ou un effondrement profond des facteurs de la coagulation récupèrent rarement alors que les intoxications au paracétamol et les hépatites A ont le meilleur pronostic de guérison sans transplantation [1–7].

Dans la sélection pour une transplantation, il faut exclure les patients trop instables, les maladies multisystémiques qui empêcheraient une récupération postopératoire (cytopathies mitochondriales, syndromes d'activation macrophagique) ou les maladies dont la principale cause n'est pas hépatique. Il est déterminant de s'assurer des possibilités de récupération neurologique et de vérifier l'absence de dommages irréversibles par l'évaluation de la sévérité du coma avec l'EEG, la mesure éventuelle de la pression intracrânienne et/ou la réalisation d'un examen d'imagerie cérébrale.

Les principaux éléments indiquant un mauvais pronostic sont : le TP inférieur à 10 %, une diminution des transamina-

ses, une bilirubine totale supérieure à 300 $\mu\text{mol/l}$, une diminution du volume du foie, un pH sanguin inférieur à 7,3, une hypoglycémie inférieure à 4 mmol/l nécessitant des apports croissants en glucose, une insuffisance rénale ne répondant pas au remplissage et un coma hépatique de grade 2 ou 3 [1–3,7].

3. Conclusion

L'IHA de l'enfant est spontanément grevée d'une mortalité très élevée. Les causes demeurent encore indéterminées dans 50 % des cas. La gestion des patients nécessite rapidement la mise en œuvre d'importants moyens diagnostiques et techniques. L'absence de critères pronostiques validés doit être compensée par une expérience éprouvée. Dès que possible, il faut se coordonner avec une unité spécialisée dans la gestion des transplantations et des insuffisances hépatiques de l'enfant pour décider du moment opportun d'un transfert [1,7].

Références

- [1] Kelly DA. Managing acute liver failure. *Curr Paediatr* 2001;11:96–101.
- [2] Squires Jr. RH, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;14:652–8.
- [3] Durand P, Debray D, Mandel R, et al. Acute liver failure in infancy: A 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139:871–6.
- [4] Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Ped Gastroenterol Nut* 2005;40:575–81.
- [5] Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005;81:1005–10.
- [6] McClean P, Davison SM. Neonatal liver failure. *Semin Neonatol* 2003;8:393–401.
- [7] Debray D, Devictor D. Traitement de l'insuffisance hépatique aiguë de l'enfant. *Arch Pediatr* 1997;4:577–80.
- [8] Thabet F, Durand P, Chevret L, et al. Syndrome de Reye sévère : à propos de 14 cas pris en charge dans une unité de réanimation pédiatrique pendant 11 ans. *Arch Pediatr* 2002;9:581–6.
- [9] Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol* 2003;8:357–74.
- [10] Debray D, Cullufi P, Devictor D, et al. Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology* 1997;26:1018–22.

Coup d'œil sur...

La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant

Epilepsy surgery in children

O. Delalande*, M. Fohlen, G. Dorfmueller, C. Bulteau, C. Jalin

Unité de neurochirurgie pédiatrique, fondation Rothschild, 25, rue Manin, 75019 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Épilepsie ; Chirurgie ; Hémisphérotomie ; Hamartome

Keywords: Epilepsy; Surgery; Hemispherotomy; Hamartoma

La chirurgie de l'épilepsie est une chirurgie fonctionnelle : les limites de la zone épileptogène et le volume cérébral enlevés par le chirurgien sont essentiellement déterminés, chez l'enfant, par les résultats des examens électroencéphalographiques de scalp et intracrânien. Les résultats postchirurgicaux sont étroitement corrélés à une sélection rigoureuse des patients d'où la nécessité de peser soigneusement les indications chirurgicales au cas par cas.

La particularité de la chirurgie de l'enfant est le rôle joué par la maturation cérébrale. Il existe très clairement des interférences entre d'une part les fonctions cognitives et d'apprentissage de l'enfant et d'autre part l'épilepsie, qu'elle s'exprime sous forme de crises cliniques répétées ou de status électrique. Il est maintenant bien établi qu'une épilepsie qui investit les régions cérébrales dévolues au langage va entraîner : soit un retard ou une absence de développement du langage si l'épilepsie est précoce, soit une dégradation du langage si l'épilepsie est plus tardive (syndrome de Landau-Kleffner), soit un développement du langage dans les aires symétriques controlatérales (plasticité ou equipotentialité) [1, 2]. Les études préliminaires portant sur le suivi d'une population de 70 enfants opérés d'une hémisphérotomie montrent que les capacités de socialisation et de développement des fonctions cérébrales supérieures sont inversement proportionnelles à l'âge de l'enfant au moment de l'intervention [3]. Le facteur

temps et le facteur âge sont donc des données importantes à prendre en considération dans la décision opératoire.

1. Bilan préchirurgical

1.1. Localisation des foyers épileptogène

Le foyer épileptogène se définit par le volume cortical impliqué dans le point de départ et les voies de propagation immédiates des crises [4]. Son identification repose essentiellement sur l'enregistrement EEG vidéo de scalp de longue durée (2 à 10 jours) qui permet d'établir les corrélations électrocliniques et topographiques au cours du déroulement des crises. Pour que la valeur localisatrice soit aussi précise que possible et dans une perspective chirurgicale, les électrodes doivent être placées sur le scalp selon le schéma international 10/20. L'enregistrement doit couvrir au minimum le nyctémère car le sommeil est un activateur des crises de l'enfant toutes topographies confondues, mais en particulier dans les épilepsies frontales. En cas d'épilepsie polymorphe l'enfant doit être gardé le temps nécessaire à l'enregistrement de tous les types de crise. L'utilisation d'un logiciel de détection des crises est souhaitable car il permet de repérer les crises, et décharges infracliniques qui passent inaperçues en particulier lors du sommeil de nuit. Dans certaines épilepsies temporales, l'implantation, peu invasive, d'une électrode au contact des structures hippocampiques [5] à travers le foramen ovale permet d'obtenir des informations sur l'implication de l'hippo-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : odelalande@fo-rothschild.fr (O. Delalande).

campe dans sa partie moyenne au début ou au cours du déroulement d'une crise d'épilepsie.

1.2. Recherche d'une étiologie

Elle repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique neurologique et cutané, le scanner et surtout l'IRM cérébrale. Une anesthésie générale est indispensable si l'enfant est très jeune et non coopérant afin d'obtenir des images de bonne qualité. Les anomalies radiologiques sont parfois évidentes (hémimégalencéphalie) ou plus discrètes se résumant à un gyrus épaissi ou une différenciation des substances blanche et grise. Le scanner est utile lorsque l'on recherche des calcifications (maladie de Sturge Weber, maladie de Bourneville).

2. Techniques chirurgicales

Deux techniques de chirurgie curative sont proposées en fonction de la topographie et de l'étendue des foyers épileptogènes:

- l'exérèse anatomique ;
- la déconnexion qui peut intéresser au maximum la totalité d'un hémisphère (hémisphérotomie).

2.1. Résections cérébrales

C'est l'exérèse du foyer épileptogène, c'est-à-dire du point de départ des crises et des voies de propagation immédiate.

2.1.1. Résections simples

Elles sont possibles s'il existe une concordance anatomique entre la séméiologie des crises, l'électroencéphalogramme et les données de l'imagerie ; si le foyer se situe à distance des régions fonctionnelles ou si la lésion anatomique a des limites nettes. En pratique c'est le cas des épilepsies temporales mésales et polaires, et des épilepsies temporales plus étendues de l'hémisphère non dominant. C'est également le cas des angiomas de Sturge Weber lobaires ou infra-hémisphériques car les limites anatomiques de la lésion sont superposables aux limites du foyer épileptogène.

2.1.2. Résections associées à des investigations chirurgicales

Celles-ci sont indispensables lorsqu'il existe une discordance anatomique entre les données des différents examens préchirurgicaux, et/ou lorsque le foyer se situe à proximité des régions fonctionnelles faisant courir le risque d'un déficit postopératoire. Cette situation concerne la majorité des épilepsies lésionnelles extratemporales et l'ensemble des épilepsies cryptogéniques. Le principe des investigations invasives consiste à enregistrer des crises avec des électrodes intracérébrales. L'objectif est double : d'une part délimiter précisément la topographie de la zone épileptogène et d'autre part réaliser une cartographie fonctionnelle permettant de localiser les régions sensitivomotrices et du langage à préserver lors de l'intervention. Deux méthodes d'implantation sont possibles,

la stéréotaxie et l'implantation de plaques sous-durales et d'électrodes profondes par craniotomie.

2.1.3. La stéréoelectroencéphalographie a été développée par Talairach et al.

Chez des patients adultes [6]. Le principe est l'implantation en intracérébral d'électrodes profondes par autant de trous de trépan que d'électrodes dans des structures anatomiques déterminées en préopératoire pour valider les hypothèses sur le point de départ et la diffusion des crises (Fig. 1). Initialement le repérage anatomique se faisait grâce au cadre de Talairach et l'implantation était précédée d'une artériographie afin de repérer les trajets vasculaires. L'apport de l'IRM et du robot permet maintenant d'éviter l'artériographie, voire pour certains l'utilisation du cadre. Les électrodes peuvent être laissées en place 2 semaines maximum et le geste chirurgical est réalisé après un intervalle libre de 15 jours minimum. Cette technique est parfaitement adaptée à l'exploration des épilepsies du lobe temporal et des régions mésales. Elle n'est pas réalisable chez le petit enfant car la boîte crânienne est trop mince pour fixer correctement les électrodes.

2.1.4. L'implantation d'électrodes intracrâniennes par craniotomie est possible à tout âge

Elle associe l'implantation de plaques d'électrodes sous-durales permettant l'exploration de la surface du cerveau et d'électrodes profondes permettant l'exploration des régions profondes. Les plaques permettent de réaliser une cartographie très complète des régions fonctionnelles sensitivomotrices et du langage : la technique consiste à stimuler 2 électrodes contiguës par trains ou chocs isolés à une fréquence rapide (50 Hz) à des intensités progressivement croissantes. Les électrodes sont laissées en place en moyenne 5 à 10 jours et leur ablation est réalisée en même temps que l'acte chirurgical d'exérèse.

Le choix de l'une ou l'autre méthode dépend de l'âge du patient et de la topographie du foyer.

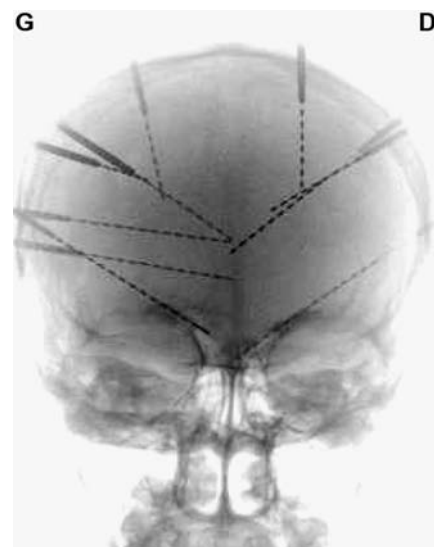


Fig. 1. Exemple d'une implantation de SEEG bifrontale. Les trajectoires d'électrodes sont calculées d'après une IRM faite avec injection la veille.

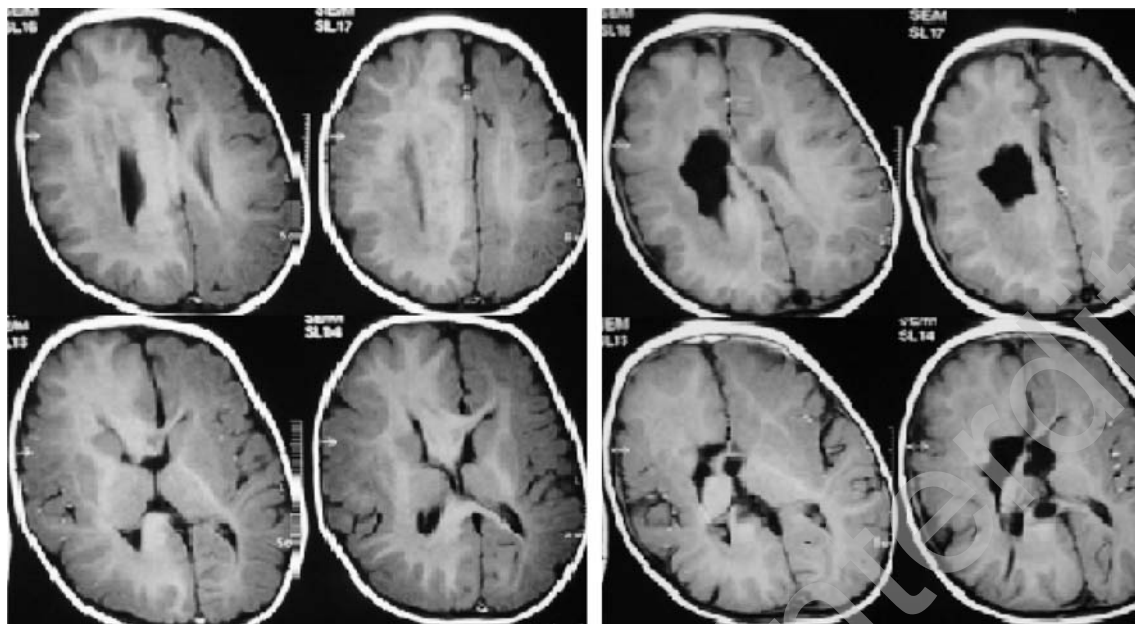


Fig. 2. Exemple d'hémisphérotomie dans 1 cas d'hémimégalencéphalie. Les incisions sont les mêmes que celles réalisées dans une hémisphérectomie anatomique en respectant tous les vaisseaux.

L'enregistrement intracrânien des crises et le repérage si nécessaire des régions fonctionnelles permettent de définir avec précision les limites de la zone épileptogène et son opérabilité en mettant à l'abri d'un déficit postopératoire.

2.2. Interventions de déconnexion

L'hémisphérectomie fonctionnelle et l'hémisphérotomie [7, 8] consistent à déafferenter un hémisphère entier tout en laissant en place sa vascularisation (Fig. 2). Elles tendent à remplacer l'ablation de l'hémisphère (hémisphérectomie) qui a l'inconvénient de laisser en place un volumineux espace mort source de complications à long terme. Ces interventions sont indiquées lorsque l'épilepsie concerne la totalité d'un hémisphère qui n'est plus fonctionnel. Le déficit préexistant (hémiplegie, hémianopsie) est peu ou pas modifié par l'intervention et les possibilités de marche sont conservées. La difficulté est de s'assurer du caractère strictement unilatéral des crises d'épilepsie et de l'intégrité de l'hémisphère controlatéral.

2.3. Chirurgie des hamartomes hypothalamiques

Les hamartomes hypothalamiques sont des malformations neuronales congénitales localisées dans la région diencephalique (hypothalamus et tubercules mamillaires) responsables d'une épilepsie pharmacorésistante avec des crises polymorphes ayant une composante gélastique [9], d'un retard mental d'intensité variable et de troubles du comportement. Il s'y associe fréquemment une puberté précoce. Le traitement chirurgical de ces lésions situées dans une région à risque car proche du tronc cérébral n'est possible que de façon récente, et grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales (Fig. 3). La méthode que nous avons proposée [10] consiste à déconnecter



Fig. 3. Hamartome hypothalamique. Le caractère enfoui et proche des structures diencephaliques justifie une approche adaptée en fonction de l'anatomie de la malformation.

l'hamartome en utilisant soit une chirurgie conventionnelle, soit une chirurgie endoscopique.

Références

- [1] Vicari S, Albertoni A, Chilosi AM, et al. Plasticity and reorganization during development in children with early brain injury. *Cortex* 2000;36: 31–46.
- [2] Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I, et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 2002;125:361–72.
- [3] Bulteau C, Delalande O, Fohlen M, et al. Comportement et cognition chez l'enfant traité par hémisphérotomie. *ANAE* 2002;68:204–6.
- [4] Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little, Brown & Co; 1954 (896 p.).

- [5] Wieser HG, Siegel AM. Analysis of foramen ovale electrode-recorded seizures and correlation with outcome following amygdalohippocampectomy. *Epilepsia* 1991;32:838–50.
- [6] Talairach J, Bancaud J, Szikla G, et al. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthode stéréotaxique et résultats thérapeutiques. *Neurochirurgie* 1974;20(Suppl. 1):183–213.
- [7] Villemure J-G, Vernet O, Delalande O. Hemispheric disconnection: callosotomy and hemispherotomy. In: Cohadon F, editor. *Advances and technological standards in neurosurgery*. Vienne. 2000. p. 25–78 [26].
- [8] Delalande O, Bulteau C, Dellatolas G, et al. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedure and clinical long-term outcome in a population of 83 children. *Neurosurgery* 2007;60(2 Suppl1):ONS19–ONS32.
- [9] Munari C, Kahane P, Francione S, et al. Role of hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:154–60.
- [10] Procaccini E, Dorfmueller G, Fohlen M, et al. Surgical management of hypothalamic hamartomas with epilepsy: the stereoscopic approach. *Neurosurgery* 2006;59(Suppl. 2):ONS336–ONS346.

Reproduction interdite

Coup d'œil sur...

Acides gras de la série oméga-3 et santé de l'enfant : un engouement sans preuve

Omega-3 fatty acids and children health: An infatuation without evidence

J. Ghisolfi

Grand'rue, 31560 Cagnac, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 28 mars 2007

Mots clés : Oméga-3 ; Alimentation ; Médecine basée sur les preuves

Keywords: Fatty acids omega-3; Evidence-based medicine; Nutrition; Child

De très nombreux travaux, expérimentaux, épidémiologiques, cliniques, sont depuis plus de 30 ans une source inépuisable de données suggérant que la consommation alimentaire régulière d'acides gras de la série n-3 (AG n-3) pourrait être associée chez l'homme adulte à des effets « santé » bénéfiques dans des domaines aussi divers que les maladies athéromateuses, immunologiques, inflammatoires, cancéreuses. Ces acides gras sont ainsi l'objet d'un intérêt considérable dépassant le corps médical, ce « message » étant aujourd'hui bien relayé par les médias et intégré par le « grand public ». Les industries alimentaires, les sociétés qui produisent des produits diététiques ou de médecine dite naturelle, de plus en plus les laboratoires pharmaceutiques, prenant en compte cette évolution des connaissances et de l'intérêt du public, proposent des aliments naturels ou enrichis, des compléments alimentaires, des médicaments, visant à assurer des apports en AG n-3 à un niveau supposé nécessaire pour préserver un bon état de santé. Les enfants bien évidemment n'échappent pas à cette situation.

Cette approche nécessite, en pédiatrie comme en nutrition adulte, d'avoir connaissance d'une part de ce que représente la consommation alimentaire de ces AG par les enfants par rapport à leurs besoins [1], d'autre part de ce que peut avoir comme intérêt pour la santé des enfants de plus de 3 ans

jusqu'à la fin de l'adolescence l'enrichissement de la ration alimentaire en AG n-3.

1. Consommation alimentaire d'acides gras oméga-3 des enfants de plus de 3 ans en France

Une seule étude réalisée en France (enquête Inca), intéressant 1018 enfants âgés de 3 à 14 ans, permet d'évaluer cette consommation mais elle ne concerne que l'acide alpha-linolénique (AAL) [2]. Pour les enfants âgés de 3 à 5 ans, la moyenne des apports en AAL est de 0,10 g/24 h (écarts-types de 0,07 g/24 h, 10^e percentile à 0,02 g/24 h). Ils augmentent ensuite régulièrement de 5 à 12 ans pour atteindre entre 12 et 14 ans en moyenne 0,15 g/24 h (écarts-types 0,12 g/24 h et 10^e percentile à 0,06 g/24 h). Le rapport acide linoléique/acide alpha-linolénique est, quel que soit l'âge, constamment supérieur à 10. Comme le souligne un rapport Afssa sur les oméga-3 [3], cette étude ne permet pas d'évaluer réellement ce qu'est la consommation des AG n-3 de la population française en raison de la pauvreté des tables de composition des aliments qui indiquent mal leur teneur en AGPI et de la difficulté rencontrée pour évaluer précisément la consommation des aliments riches en AG n-3 très variable d'un jour à l'autre. De plus, cette enquête ne prend pas en compte les ingestions d'AGPI à longue chaîne (LC) n-3, EPA et DHA, imparfaite-

Adresse e-mail : ghisolfi.j@wanadoo.fr (J. Ghisolfi).

ment évaluées par la consommation de poissons qui est faible à ces âges, de l'ordre de 20 g/j [2].

Malgré ces « manques », l'enquête Inca apporte pour la première fois des données qui permettent d'évaluer ce qu'est en pédiatrie la situation nutritionnelle sur le plan des apports alimentaires en acides gras. Trois points essentiels ressortent de cette étude :

- il est probable que beaucoup d'enfants ne consomment pas assez d'AG n-3 ;
- l'importance des écarts-types et des percentiles montre que cette consommation est très variable et qu'un pourcentage probablement élevé d'enfants a un apport très insuffisant, aussi bien en AAL qu'en ses dérivés supérieurs, EPA et DHA ;
- le rapport AG n-6/AG n-3 est constamment supérieur à 10, quel que soit l'âge, donc toujours trop élevé.

2. Conséquences connues pour la santé des enfants de plus de 3 ans

Sur la base de nombreuses études épidémiologiques, une situation nutritionnelle du type mis en évidence par l'enquête Inca, liée à une consommation alimentaire insuffisante d'AG n-3, est considérée comme étant à risque chez l'adulte. De telles études n'existent pas chez l'enfant. En particulier, il n'y a eu aucune publication comparant l'état de santé d'enfants issus de milieux gros consommateurs d'huiles et graisses riches en ALA et de produits de la mer et celui d'enfants élevés dans des milieux de faibles consommateurs. On n'a donc aucune idée de la portée physiologique et plus généralement de l'influence sur le bon état de santé de la population d'enfants en France de cette situation.

Les seules données disponibles, à l'heure actuelle, très fragmentaires et controversées, concernent des états pathologiques particuliers. Ainsi, de possibles situations de déficits d'apports en AG oméga-3 ont été mises en évidence chez les enfants dyslexiques [4], autistes [5], présentant un syndrome déficit de l'attention-hyperactivité [6], des manifestations atopiques et de l'asthme [7].

Les études interventionnelles en pédiatrie sont aussi très limitées et n'entrent que dans le cadre d'essais cliniques à visée thérapeutique ou de prévention secondaire :

- chez l'enfant à risque d'athérome, l'enrichissement du régime alimentaire en DHA améliorerait le flot vasculaire [8] ;
- la prise d'EPA (540 mg/j pendant 3 semaines, sous forme d'huiles de poisson) de l'enfant autiste diminuerait l'agitation et l'anxiété de ces enfants [9] ;
- les essais d'enrichissement de la ration alimentaire en AG n-3 dans le syndrome de déficit d'attention-hyperactivité [10] ou dans l'asthme [7], donnent des résultats peu probants.

Aucune étude dans une approche de prévention primaire de l'enrichissement de la ration alimentaire des enfants n'a été à notre connaissance réalisée.

Se pose aussi la question des conséquences éventuellement négatives pour la santé des enfants de telles approches préventives. On ne dispose sur ce plan d'aucune donnée pédiatrique. Les risques liés à la nocivité potentielle des produits de la peroxydation des acides gras oméga-3 qui peuvent être rencontrés dans les produits industriels finis n'ont pas été évalués chez l'enfant mais sont certainement mineurs. Bien qu'aucune toxicité des régimes riches en AG n-3 n'ait été mise en évidence, il est généralement considéré qu'il n'y a pas d'intérêt nutritionnel à induire des apports alimentaires élevés. Par extrapolation des recommandations proposées pour l'adulte [3], des apports quotidiens de la totalité des acides gras de la série n-3 supérieurs à 1,0 g pour les enfants de 3 à 10 ans et à 1,5 g pour les enfants de 10 à 15 ans sont à éviter. En raison des apports que peuvent réaliser, par ailleurs, les régimes alimentaires, l'utilisation de produits ou compléments alimentaires et médicaments qui représenteraient un niveau d'enrichissement en AG n-3 par unité de consommation journalière supérieur à 100 % des ANC sont à éviter.

3. Conclusion

L'évolution constante des connaissances et la mise en application du concept de médecine basée sur les preuves dans le domaine de la nutrition conduisent à s'interroger sur l'intérêt particulier de l'acide alpha-linolénique et de ses dérivés supérieurs, l'EPA et le DHA, ainsi que sur les allégations qui pourraient accompagner la commercialisation de denrées, compléments ou médicaments riches en AG n-3.

Il n'y a aujourd'hui aucune preuve que des recommandations visant à assurer un apport supposé plus physiologique de ces acides gras, a fortiori un enrichissement du régime à visée fonctionnelle ou pharmacologique, puisse être bénéfique pour la santé des enfants et leur devenir à l'âge adulte. Ce que l'on sait cependant de l'importance de la consommation de ces nutriments pendant toute la durée de l'enfance, de l'intérêt mis en évidence chez l'adulte de ce type d'enrichissement, doit cependant inciter, comme le recommande le PNNS, à assurer que l'offre alimentaire des enfants comporte régulièrement des huiles, des poissons ou autres denrées riches en AG n-3. Dépasser cette mesure de bon sens et préconiser la prise d'AG n-3 sous forme de compléments alimentaires ou de produits de type médicamenteux, même si cette approche est probablement sans danger, n'a aucune justification.

Références

- [1] Comité de nutrition de la société française de pédiatrie. Apports nutritionnels conseillés pour les nourrissons, enfants et adolescents. In: Martin A, editor. « Apports nutritionnels conseillés pour la population française ». Paris: Eds Tech et Doc; 2001. p. 255–91.
- [2] Volatier JL (coordonnateur). Enquête Inca individuelle et nationale sur les consommations alimentaires. Paris: Eds Tech et Doc; 2000.
- [3] Rapport AFSSA. Acides gras de la famille omega-3 : intérêt nutritionnel et allégations. (www.afssa.fr).

- [4] Richardson AJ, Calvin CM, Clisby DR, et al. Fatty acid deficiency signs predict the severity of reading and related difficulties in dyslexic children. *Prostaglandins, Leukot, Essent Fatty Acids* 2000;63:69–74.
- [5] Vancassel S, Durand G, Barth C, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:1–7.
- [6] Antalys CJ, Stevens LJ, Campbel M, et al. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:299–308.
- [7] Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109–17.
- [8] Engler MM, Engler MB, Malloy M, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipemia. Results from the EARLY study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:672–9.
- [9] Amminger GP, Berger E, Schafer MR, et al. Omega-3 fatty acids. Supplementation in children with autism. A double-blind randomized placebo controlled pilot study. *Biol Psychiatr* 2007;61:551–3.
- [10] Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001;139:189–91.

Reproduction interdite

Coup d'œil sur...

La voie de signalisation de RAS et ses syndromes (Noonan, LEOPARD, CFC, Costello)

RAS signalling pathway and its syndromes

A. Verloes*, H. Cavé

Département de génétique, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 05 avril 2007

Mots clés : Syndrome de Noonan ; Syndrome LEOPARD ; Syndrome CFC ; Syndrome de Costello

Keywords: Noonan syndrome; LEOPARD syndrome; PTPN11 protein, human; Syndrome

1. Une constellation de syndromes apparentés (Tableau 1)

En 1968, la cardiopédiatre J. Noonan décrit 19 patients présentant un syndrome dont le phénotype rappelle celui du syndrome de Turner. Il se caractérise par une petite taille, une dysmorphie particulière (hypertélorisme, ptosis palpébral), un cou court et large ou un *Pterygium coli*, un thorax large marqué d'un pectus, une sténose pulmonaire, une cryptorchidie et des difficultés d'apprentissage. Avec une fréquence de l'ordre de 1/2000 naissances, le syndrome de Noonan (SN) est l'une des maladies génétiques dominantes les plus communes. Son phénotype s'est enrichi : les anomalies cardiaques observées se révèlent très variables : canal atrioventriculaire, coarctation aortique, CIV, CIA, ... et cardiomyopathie hypertrophique. Si les troubles des apprentissages sont assez communs, un retard mental s'observe dans moins de 10 % des cas. En 1969, R. Gorlin décrit sous l'acronyme LEOPARD un syndrome dont les caractéristiques cliniques sont la présence de *Lentignes multiples*, d'anomalies de l'ECG, d'un hypertélorisme Oculaire, d'une sténose Pulmonaire, d'Anomalies génitales, d'un Retard statural et d'une surdité neurosensorielle (*Deafness*). En 1987, Reynolds identifie le syndrome cardiofaciocutané (CFC) : ce syndrome ressemble au syndrome Noonan

(SN), mais s'en distingue par un faciès plus large, des anomalies cutanées (hyperkératose palmoplantaire, peau sèche) et des phanères (épilation des sourcils et des cils, hypotrichose), un retard mental marqué, et une prédominance de cardiomyopathies hypertrophiques (CMH). La fréquence du CFC n'est pas connue : moins de 100 patients ont été rapportés avant 2005. Le syndrome de Costello (SC), décrit en 1977, se caractérise par une dysmorphie plus marquée que celle du CFC : les traits sont empâtés, les lèvres épaisses. Les cheveux sont frisés. Des papillomes se développent au cours du temps autour de la bouche et sur le périnée. Le poids de naissance est élevé, mais les difficultés alimentaires sont majeures durant les premières années, rendant le recours à la gastrostomie particulièrement fréquent. La fréquence du SC semble similaire à celle du CFC. Dès les années 1980, la littérature fait état de patients porteurs de neurofibromatose de Von Recklinghausen (NF), présentant une dysmorphie faciale rappelant le SN : le syndrome NF–Noonan.

Au cours du temps, de multiples controverses se sont fait jour dans la littérature, sur les relations entre ces 4 phénotypes : spectre clinique continu artificiellement clivé, affections alléliques, ou véritable hétérogénéité génétique ? La réponse viendra de la découverte du rôle de la neurofibromine, le produit du gène *NFI*, dont la perte de fonction cause la NF, puis de la révélation du rôle de la protéine SHP2, codée par le gène *PTPN11*, muté chez 40 % des patients atteints de SN. Ces 2 protéines régulent l'activité de l'oncogène RAS. Entre 2001

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Alain.verloes@rdp.aphp.fr (A. Verloes).

Tableau 1
Diagnostic différentiel des 3 pathologies principales de la voie RAS

Caractéristique	Noonan	CFC	Costello
Génétique	PTPN11 : 40 % SOS1 : 15 % KRAS : 3 % MEK1, MEK2 3 %	BRAF KRAS MEK1 MEK2	HRAS : > 95 %
Développement psychomoteur	Difficultés d'apprentissage : 30 % Retard mental : < 10 %	Retard mental > 90 %	Retard mental : 100 %
Troubles alimentaires précoces Dysmorphie	Modérés et inconstants Hypertélorisme Ptosis Visage triangulaire Piliers du philtrum marqués	Fréquent, parfois sévères (gavage) Hypertélorisme Visage large	Fréquents, souvent très sévères (gavage) Traits épais Lèvres épaisses
Cœur	Sténose pulmonaire, CAV, coarctation aortique, CIA, CIV CMH : < 20 %	Idem CMH : > 20 %	Sténose pulmonaire, CIA, CIV CMH : 40 % Arythmie auriculaire : 40 %
Peau	Normale ou peau sèche	Plis palmaires profonds (parfois) Hyperkératose palmoplantaire Ichtyose	Plis palmaires profonds. Peau redondante, élastique Hyperpigmentation généralisée Papillomes
Cheveux	Souvent bouclés Épilation latérale des sourcils	Souvent bouclés, épars Sourcils souvent absents	Cheveux frisés Pas d'hypertrichose
Croissance	Retard statural fréquent Retard pubertaire Taille adulte > p3 dans 50 % des cas Résistance à la GH	Retard statural fréquent	Retard statural très fréquent

et 2007, les gènes codant les différents intermédiaires de la voie RAS vont faire l'objet d'une étude intense, conduisant à l'identification des principaux gènes impliqués dans ces syndromes, et à une nouvelle définition de leur spectre phénotypique.

2. Une voie de signalisation complexe

La compréhension de la physiopathologie du SN et des affections apparentées impose de rappeler dans ses grandes lignes la voie de signalisation intracellulaire des MAP kinases, médiée par l'oncogène RAS. Cette voie permet de transmettre des signaux de la membrane jusqu'au noyau afin d'induire différentes réponses cellulaires. Elle est connue depuis plusieurs décennies pour ses implications dans la cancérogenèse.

La première étape de signalisation est l'activation de récepteurs tyrosine kinase membranaires par des facteurs de croissance, comme EGF, VEGF ou IGF-1. Ces récepteurs sont exprimés à la surface cellulaire sous forme de monomères. Le ligand induit la dimérisation du récepteur, modifiant sa conformation, ce qui aboutit à l'activation des domaines kinases de leur partie intracellulaire et à l'autophosphorylation de certains de leurs résidus tyrosine. Après l'activation du récepteur, des médiateurs intracellulaires vont être recrutés, dont GRB2, SOS1, et SHP2. Ces protéines, normalement présentes dans le cytoplasme, sont redirigées vers la membrane où elles relayent le signal extracellulaire à l'intérieur de la cellule. La première étape est le recrutement du complexe GRB2/SOS1 et l'activation d'une protéine de la famille RAS. Les protéines RAS, dont on connaît plusieurs variétés, sont des protéines sous-

membranaires à activité GTPase. La forme active des protéines RAS est liée au GTP. Elle est inactivée par l'hydrolyse du GTP en GDP, et réactivée par l'échange du GDP contre un GTP. SOS1 est une protéine GEF (*guanine nucleotide exchange factor*). Elle présente une activité d'échange capable de remplacer le GDP de RAS par du GTP, et donc d'activer RAS. La neurofibromine, une protéine codée par le gène *NFI*, est une protéine à activité GTPasique de la famille des RAS-GAP. Elle accélère l'inactivation de RAS en favorisant l'hydrolyse du GTP. La protéine SHP2, codée par le gène *PTPN11* est également recrutée par GRB2. Elle ralentirait l'inactivation de RAS-GTP en interférant avec l'action de la neurofibromine.

Une fois activé, RAS active plusieurs voies de signalisation dont celles des Mitogen Activated Protein kinases (MAPK). RAS recrute à la membrane des protéines de la famille RAF, dont BRAF. L'association de RAS avec BRAF, déclenche l'activation de ce dernier. BRAF est une MAP kinase kinase (MAPKKK). Elle active les MAP kinase kinases (MAPKK) MEK1 et MEK2. Les protéines MEK, à leur tour, activent les MAP kinases ERK1 et ERK2. Une fois phosphorylé, ERK migre dans le noyau et permet l'activation de certains facteurs de transcription et l'expression de plusieurs gènes. La voie de MAPK joue un rôle essentiel dans la prolifération cellulaire, la différenciation, la mobilité et l'apoptose.

La cascade des MAPK est bien plus complexe que la description succincte ci-dessus ne le laisse supposer. De nombreuses boucles de rétrocontrôle en assurent la stabilité. Les interactions entre les protéines principales sont rendues possibles par leur interaction avec de multiples protéines accessoires, dont les mutations sont toutes potentiellement susceptibles d'interférer avec le fonctionnement normal de la cascade.

3. Pathologie moléculaire et relations génotype–phénotype (Fig. 1)

3.1. SHP2 et SOS1

Le premier gène impliqué dans la pathogénie du SN est *PTPN11*[1]. La fonction exacte de la protéine qu'il encode, SHP2, reste imprécise. SHP2 est une tyrosine-phosphatase non membranaire, qui comporte 2 domaines SH2 (qui lient les tyrosines phosphorylées) et un domaine phosphatase PTP. L'activité catalytique de SHP2 est réglée par sa conformation tridimensionnelle : la protéine existe sous une forme inactive, repliée sur elle-même, dans laquelle les domaines SH2 et PTP interagissent, et sous une forme active, ouverte. Toutes les mutations identifiées modifient l'activité de SHP2 dans le sens d'un gain de fonction, par perte de sa capacité d'auto-inhibition, et/ou par modification de son affinité ou de son activité pour les substrats qu'elle déphosphoryle. Les mutations activatrices de *PTPN11* affectent les 3 domaines fonctionnels de la protéine. La mutation N308D est observée dans 1/5 des cas. Les autres mutations se répartissent essentiellement dans les exons 2, 3, 4 (domaine SH2), 7, 8, 12, et 13 (PTP). *PTPN11* rend compte d'environ 40 % des SN. Les mutations sont associées à un phénotype classique. La clinique ne permet aucune discrimination stricte entre SN avec ou sans mutation *PTPN11* : tout au plus, les patients mutés pour *PTPN11* présentent-ils moins de CMH ? Tout récemment, le gène *SOS1* a été impliqué dans 10 % de patients Noonan [2,3]. Les mutations de *SOS1* sont des mutations activatrices. Le phénotype semble légèrement différent en moyenne de celui induit par *PTPN11*, avec plus d'anomalies ectodermiques, mais une croissance normale et une intelligence préservée. D'autres séries seront toutefois nécessaires pour valider ces corrélations génotype–phénotype.

Le syndrome LEOPARD est dû, dans 95 % des cas à des mutations de *PTPN11*. Ces mutations sont très spécifiques :

Y279C, T468M, et, rarement, A461T, G464A, R498W, Q506P, Q510E, ou Q510P [4,5]. Les études fonctionnelles semblent indiquer qu'au moins certaines de ces mutations conduisent à une perte de la fonction phosphatase de *PTPN11*. Dans ce contexte, il est surprenant d'observer la similitude phénotypique entre SN et LEOPARD. La perte de fonction semble spécifiquement associée au développement d'anomalies pigmentaires (lentigines et taches café au lait), alors que les autres éléments phénotypiques du syndrome LEOPARD sont semblables à ceux observés avec les mutations activatrices. Les patients porteurs d'un syndrome Noonan–NF1 ont, en réalité, une NF classique avec une mutation prouvée dans *NF1*. L'interaction de la neurofibromine avec la voie RAS/MAPK/ERK explique sans doute la présence de signes de SN (dysmorphie, sténose pulmonaire) chez certains patients NF. Exceptionnellement, des patients ont été rapportés avec des mutations dans les 2 gènes.

3.2. HRAS

Les mutations de *HRAS* sont associées à un risque tumoral élevé, ce qui justifie de limiter le diagnostic de SC à ceux qui en portent une mutation. Le SC est dû à quelques mutations activatrices de *HRAS*[6,7]. La plupart des mutations touchent les glycines en position 12 or 13. La mutation majoritaire est G12S (> 60 %), suivie de G12A, G12D, G13D. Moins de 5 % des mutations touchent d'autres acides aminés. Le phénotype correspond au SC classique. Les anomalies spécifiques aux mutations de *HRAS* sont l'hyperpigmentation diffuse, la déviation cubitale des mains, et la dysmorphie des grands enfants. Les papillomes péri-orificiels sont très rarement associés aux autres mutations de la voie RAS. En revanche, la redondance cutanée, souvent considérée comme un bon signe de SC n'est pas spécifique de *HRAS*. Environ 15 % des patients diagnostiqués cliniquement comme SC portent des mutations de *BRAF*,

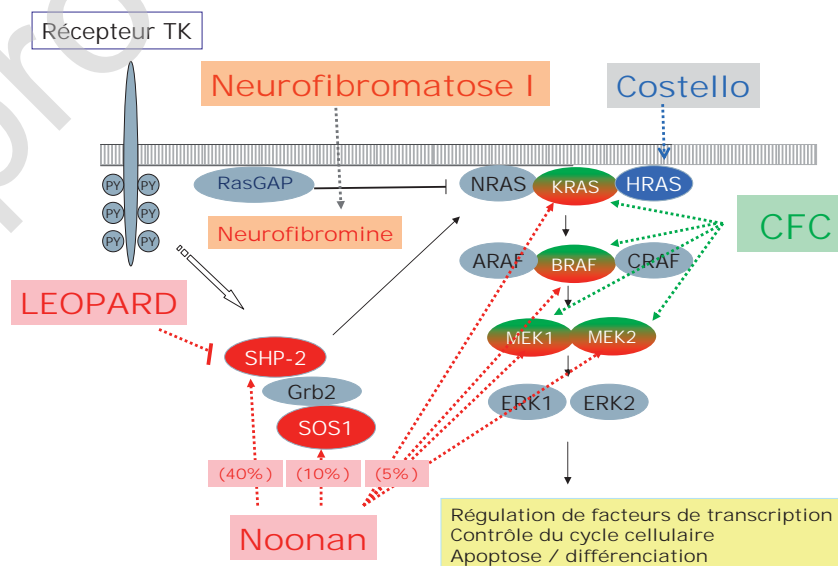


Fig. 1. La voie de signalisation de RAS et ses syndromes.

KRAS ou *MEK*, et doivent donc être considérés comme atteints de CFC.

3.3. *BRAF*, *KRAS*, *MEK1* et *MEK2*

Le CFC est lié à des mutations de ces 4 gènes [8,9]. Les mutations de *BRAF* s'observent dans 2/3 des cas de CFC. Leur manifestation clinique est celle rapportée classiquement pour le CFC. Les mutations de l'exon 6 semblent donner un tableau plus sévère, se rapprochant de celui du SC. Certaines anomalies, classiquement associées au SC, comme les troubles majeurs de l'alimentation, ou la redondance de la peau des paumes, s'observent également avec les mutations de *BRAF*, rendant la distinction clinique entre CS et CFC moins « évidente » que précédemment. Les mutations de *KRAS*, *MEK1* et *MEK2* ont une expression variable. La plupart des patients rapportés ont un CFC, mais certains se rapprochent du CS par leur sévérité, alors qu'un petit nombre a des phénotypes atténués, compatibles avec un diagnostic de SN, y compris par l'absence de retard mental. Les patients CFC porteurs de mutations de *KRAS* semblent avoir moins de manifestations cutanées que ceux mutés pour *BRAF*. Cinq pour cent des patients diagnostiqués SN ont une mutation dans 1 des 4 gènes. Le très petit nombre de cas publiés ne permet pas encore d'établir des corrélations génotype-phénotype.

La pathogénie du CFC n'est pas claire. Les études fonctionnelles ont montré que les mutations de *BRAF* pouvaient être activatrices ou inhibitrices de ERK, aussi bien dans les tumeurs que dans le CFC. La dérégulation de la voie pourrait donc passer par d'autres interactions que la « simple » cascade de phosphorylation.

3.4. Cancers et voie *RAS*

Le rôle de la dérégulation de la voie *RAS*/MAPK/ERK dans les cancers est bien connu. Le gène *RAS* est muté dans 30 % de toutes les tumeurs. La mutation V600E de *BRAF* (et, beaucoup plus rarement, d'autres mutations) s'observe dans les mélanomes (30–60 %), les cancers thyroïdiens (30–50 %), ovariens (30 %) et coliques. Le risque spécifique de cancer dans les syndromes qui sont associés aux mutations constitutionnelles de cette voie n'a attiré l'attention que récemment, sauf pour la NF dont on connaît depuis bien longtemps le caractère cancérogène.

Le risque de cancer concerne avant tout, le SC dans lequel les cancers sont observés dans au moins 20 % des cas. Ce risque est lié spécifiquement au gène *HRAS*. Les cancers observés sont essentiellement des rhabdomyosarcomes. Plus rarement, on a rapporté des cancers vésicaux et des neuroblastomes. Le risque est lié à la nature de la mutation : G12S: 9 %, G12A: 36 %, G12C: 25 %.

PTPN11 est muté au niveau somatique dans 1/3 des leucémies juvéniles myélonocytaires (JMML) et 10 % des myélodysplasies. On retrouve des mutations dans 5–10 % des LAL et 5 % des LAM pédiatriques, alors que ce gène n'est

qu'exceptionnellement altéré dans les leucémies de l'adulte. Habituellement, les mutations de *RAS* et de *PTPN11* sont mutuellement exclusives. Les mutations observées dans les cancers semblent différentes de celles observées dans le SN : le gain de fonction y est plus important. Chez les patients porteurs de SN, le risque de leucémie est de 1 à 3 %. La leucémie la plus commune est la LMMJ, que l'on observe aussi associée à la NF. Des LAL et des LAM sont également observées. La mutation T73I représente un génotype particulièrement à risque : on la retrouve dans 70 % des SN avec JMML contre 4 % de l'ensemble des mutations du SN. À ce jour, aucun cancer n'a été rapporté chez des patients CFC porteurs de mutations de 1 des 5 gènes causaux.

4. Conclusion

Considéré pendant longtemps comme trop importante pour pouvoir héberger des mutations constitutionnelles, la voie *RAS*/MAPK s'est révélée impliquée ces 5 dernières années dans une constellation d'anomalies du développement partageant des éléments dysmorphiques communs, des malformations cardiaques, des anomalies ectodermiques, des troubles cognitifs et une prédisposition aux hémopathies malignes, et à certaines autres tumeurs rares de l'enfant. La mise en évidence des acteurs moléculaires a conduit à une réévaluation des critères de diagnostic des entités cliniques NS, CFC, CS et à une appréciation plus complète de leur interdépendance phénotypique. La révélation des bases moléculaires laisse espérer des développements thérapeutiques à moyen terme, ciblés sur l'activité de la voie des MAPK et ou de la voie de la PI3K, avec laquelle elle interagit.

Références

- [1] Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29:465–8.
- [2] Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, et al. Gain-of-function *SOS1* mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39:75–9.
- [3] Roberts AE, Araki T, Swanson KD, et al. Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39:70–4.
- [4] Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, et al. Grouping of multiple-intellectual disabilities/LEOPARD and Noonan syndromes on the *PTPN11* gene. *Am J Hum Genet* 2002;71:389–94.
- [5] Keren B, Hadchouel A, Saba S, et al. *PTPN11* mutations in patients with LEOPARD syndrome: a French multicentric experience. *J Med Genet* 2004;41:e117.
- [6] Aoki Y, Niihori T, Kawame H, et al. Germline mutations in *HRAS* proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005;37:1038–40.
- [7] Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S, et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome; *HRAS* mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet* 2006;43:401–5.
- [8] Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, et al. Germline *KRAS* and *BRAF* mutations in cardiofacio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006;38:294–6.
- [9] Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidyman WE, et al. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardiofacio-cutaneous syndrome. *Science* 2006;311:1287–90.

Table ronde : Hormones et cerveau (SFEPD)

Androgènes et cerveau

Androgens and brain

C. Bouvattier

*Service endocrinologie pédiatrique, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Différenciation sexuelle ; Identité sexuelle ; Ambiguïté sexuelle ; Androgènes

Keywords: Sexual development; Gender identity; Sexual differentiation disorders; Testosterone

Le cerveau a-t-il un sexe ? Cette question est difficile : derrière cette interrogation se trouve celle de la détermination de la part de l'inné et de l'acquis dans les comportements humains. Si les déterminants de l'identité sexuelle sont encore très mal connus, et certainement multiples, il est certain que la différenciation sexuelle d'un individu n'est pas seulement hormonale, et liée à la différenciation des organes génitaux externes dans le sens masculin ou féminin. Le cerveau subit, lui aussi, une différenciation sexuelle dont on a la preuve neuroanatomique. Être une femme ou un homme est-il intrinsèquement, biologiquement déterminé ? Les travaux de Money, dès 1975, ont permis le développement de la théorie de « neutralité » sexuelle néonatale, aujourd'hui discutée [1]. Est-ce le choix de sexe néonatal et l'éducation qui déterminent l'identité sexuelle, plus que les facteurs génétiques et hormonaux ? Ou bien est ce que, au moment de la naissance, des facteurs biologiquement déterminés par les hormones sont présents, et influencent l'identité et l'orientation sexuelle ?

1. Définitions

Différents concepts peuvent permettre d'approcher le rôle des androgènes sur le comportement sexuel : l'identité sexuelle représente ce que l'individu pense être, en fonction de son expérience personnelle : c'est l'inclinaison de l'enfant à se sentir un garçon ou une fille. L'orientation sexuelle est l'expé-

rience d'être attirée par un garçon ou une fille. Le genre est l'attribution par la société d'un rôle féminin ou masculin à un individu [2].

2. Les déterminants de l'identité sexuelle

Les androgènes (la testostérone et la 5 α -dihydrotestostérone) sont synthétisés dans les testicules par les cellules de Leydig sous le contrôle de l'axe hypothalamohypophysaire. En retour, ils exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération de GnRH, et de LH. Chez la fille, c'est la surrénale qui est la source principale d'androgènes. Ils jouent un rôle important dans la différenciation sexuelle masculine au cours du développement, les fonctions de reproduction à l'âge adulte, la croissance d'organes non reproducteurs (muscles et follicules pileux) et l'organisation du système nerveux central pendant la vie périnatale. Les effets des androgènes impliquent le récepteur nucléaire des androgènes (AR), un facteur de transcription de la famille des récepteurs des hormones stéroïdes. Néanmoins, dans certaines régions du cerveau, les androgènes sont convertis en estrogènes grâce à l'activité de l'aromatase et peuvent donc activer indirectement les récepteurs des estrogènes [3].

Les différences entre le cerveau féminin et le cerveau masculin ne sont pas seulement liées à l'action des hormones gonadiques : les cellules cérébrales diffèrent aussi par l'expression différentielle des gènes de leurs chromosomes sexuels, avant la différenciation gonadique. La spécificité de l'expression des gènes de l'Y est tempérée, d'une part par le petit nombre de protéines qu'ils codent, d'autre part par le nombre de

Adresse e-mail : c.bouvattier@svp.aphp.fr (C. Bouvattier).

gènes de l'Y qui ont un homologue sur X. Il existe de nombreux gènes importants pour le développement cérébral sur l'X, mais seuls des gènes échappant à l'inactivation de l'X pourraient avoir un rôle important [4]. Les relations entre l'expression de ces gènes et les conséquences fonctionnelles sont encore mal connues.

3. Modèles humains

Trois types de pathologies peuvent permettre d'éclairer les effets potentiels des androgènes sur le cerveau.

3.1. Excès prénatal d'androgènes

Les patientes 46,XX, porteuses de formes classiques d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21 hydroxylase, ont été exposées in utero à des concentrations élevées d'androgènes. Cette hyperandrogénie est responsable d'une virilisation prénatale du fœtus féminin et d'une ambiguïté des organes génitaux externes à la naissance (hypertrophie clitoridienne, aspect masculin des grandes lèvres). In utero, les androgènes influencent les fonctions cognitives et le comportement sexuel, mais leurs effets sur l'identité sexuelle ne sont pas prouvés. Les petites filles porteuses de déficit sévère en 21 hydroxylase ont des comportements de garçons manqués dans les jeux et les activités de l'enfance. À l'âge adulte, beaucoup sont mécontentes de leur vie de femme, sans trouble explicite de l'identité sexuelle. Leur orientation sexuelle est plus complexe, avec un taux d'homosexualité et de bisexualité plus élevé, et une activité sexuelle moindre que la population générale [5].

Nous avons étudié 35 patientes âgées en moyenne de 29,5 ans (18–43 ans), porteuses d'un déficit en 21 hydroxylase et nées ambiguës. Traitées médicalement par glucocorticoïde (hydrocortisone) et minéralocorticoïde (fludrocortisone), et chirurgicalement (interventions plastiques reconstructrices : vulvoplastie, clitoridoplastie et vaginoplastie), ces patientes atteignent l'adolescence puis l'âge adulte avec une virilisation, un surpoids et de nombreuses difficultés psychologiques. L'étude de ces patientes a révélé une proportion inattendue de difficultés sexuelles : absence ou rareté des rapports sexuels (40 % des cas) et douleurs lors des rapports (80 % des cas). Les grossesses ont été rares, et 6 enfants seulement sont nés de ces 35 femmes. Si l'identité sexuelle de ces patientes est féminine, 20 % d'entre elles déclarent avoir une orientation sexuelle homosexuelle. L'anatomie des organes génitaux externes et les gestes chirurgicaux imposés à ces patientes rendent difficile l'appréciation des troubles de l'orientation sexuelle.

3.2. Absence d'effet des androgènes

- Les patientes 46,XY, atteintes d'insensibilité complète aux androgènes ont un phénotype féminin. La sécrétion normale d'hormone antimüllérienne par les testicules explique l'absence d'utérus et de trompes, et le vagin borgne. L'insensibilité complète aux androgènes est liée à une mutation du récepteur des androgènes qui altère complètement la

liaison de la testostérone à son récepteur. La testostérone est sécrétée normalement par les testicules, mais n'a aucun effet sur les tissus androgéno-dépendants. Le diagnostic est, soit posé en prénatal devant une discordance entre un phénotype féminin et un caryotype 46,XY, soit devant une hernie inguinale, soit devant une aménorrhée primaire à la puberté. Si les testicules restent en place, à la puberté, les seins se développent par aromatisation des androgènes en estrogènes. Ces enfants sont toujours élevés dans le sexe féminin. Deux études ont rapporté le développement psychologique et sexuel de petits groupes de femmes porteuses d'une insensibilité complète aux androgènes, par un examen clinique et des questionnaires [6,7]. Si l'identité sexuelle de ces femmes est féminine, 90 % d'entre-elles ont des difficultés sexuelles (peu de rapports sexuels et douleurs à la pénétration). Ces difficultés sont en partie liées à la chirurgie ou au traitement médical de l'hypoplasie vaginale (dilatations), gestes nécessaires dans la moitié des cas environ. Deux tiers d'entre-elles pensent avoir un vagin court, ce qui n'a été retrouvé que chez 35 % à l'examen gynécologique. Ces patientes certifient donc que la nature des chromosomes et des gonades, elle-même, ne dicte pas le genre d'un individu. L'absence d'exposition aux androgènes est associée à une identité sexuelle féminine et une orientation sexuelle hétérosexuelle. Mais les anomalies anatomiques des organes génitaux internes sont elles-mêmes une source de difficultés sexuelles ;

- les insensibilités partielles aux androgènes, liées à des mutations « partielles » du récepteur des androgènes, sont responsables d'ambiguïté sexuelle chez les patients 46,XY. Le phénotype des patients atteints va d'une hypertrophie clitoridienne modérée à un hypospade postérieur avec cryptorchidie. C'est pour cette catégorie de patients que se pose de façon cruciale la question du choix de sexe en période néonatale. Si le choix de sexe est masculin, l'hypospade et la cryptorchidie doivent être opérés. À la puberté, le développement des caractères sexuels secondaires est insuffisant, et une gynécomastie se développe. Il existe en général une azoospermie. Si le choix de sexe est féminin, la chirurgie permet la normalisation de l'aspect des organes génitaux externes. Les chances d'un développement physique subnormal semblent être meilleures dans le sexe féminin. Mais il n'existe aucune donnée concernant l'identité sexuelle, la sexualité et le développement à long terme de ces enfants. Ces patients semblent développer une identité sexuelle cohérente avec le sexe assigné et font rarement la démarche de demander un changement de sexe. L'identité sexuelle choisie pour eux à la naissance semble se prolonger à l'adolescence et l'âge adulte. Nous avons étudié 15 hommes adultes porteurs de mutations du récepteur des androgènes, nés avec un hypospade postérieur et un micropénis [8]. Après la puberté, après chirurgie réparatrice de l'urètre, la taille moyenne de la verge était de 4 cm. Aucun de ces patients n'avait de rapport sexuel avec pénétration. C'est l'anatomie des organes génitaux externes qui empêche une vie sexuelle normale, aggravée par des troubles de l'érection liés à l'insensibilité aux androgènes.

3.3. Malformations sévères des organes génitaux externes sans anomalies hormonales

L'exstrophie vésicale est une malformation rare du pelvis, survenant pendant l'embryogenèse, et associée chez les garçons à l'absence quasi complète de pénis. Pour cette raison, depuis 25 ans, les urologues américains ont proposé aux parents de ces patients un choix de sexe féminin. Les résultats à long terme de ce choix ont été rapportés, en 2004, chez 16 patients âgés de 5 à 16 ans [9]. Quatorze de ces garçons ont été opérés en période néonatale, déclarés et élevés dans le sexe féminin, les parents des 2 derniers ont refusé ce choix. L'identité et l'orientation sexuelle de ces patients ont été évaluées par des questionnaires. Huit des 14 patients (57 %) élevés dans le sexe féminin se déclarent de sexe masculin (4 spontanément et 4 après avoir appris leur histoire néonatale) : 5 de ces patients se déclarent et vivent comme des filles, 3 avec une identité sexuelle peu claire (2 se sont décrits comme de sexe masculin). Huit vivent comme des garçons, dont 6 ont demandé un changement de sexe pour retrouver un état civil masculin. Cette étude, en raison de la gonadectomie néonatale pratiquée chez les patients, prouve que le cerveau « s'oriente » de façon masculine par l'imprégnation hormonale prénatale. Ce travail met aussi en exergue les questions de l'annonce aux patients de leur histoire : que dire, faut-il le dire et quand le dire ? De plus, il apparaît que l'anatomie (absence ou présence des gonades) n'a pas d'influence sur le développement sexuel.

4. Conclusion

Les androgènes prénataux sont un facteur biologique majeur dans le développement de l'identité sexuelle masculine. Ces

effets sont peut-être plus notables sur l'orientation que sur l'identité sexuelle. Comprendre l'impact des androgènes sur l'identité et l'orientation sexuelle est difficile chez les patients ayant des défauts de développement des organes génitaux : anormal, il affecte l'image de soi, altère le développement psychosexuel de l'individu et le met en difficulté dans ses relations potentielles avec ses partenaires sexuels [10].

Références

- [1] Money J. Gender: history, theory and usage of the term in sexology and its relationship to nature/nurture. *J Sex Marital Ther* 1985;11:71–9.
- [2] Ferderman DD. The biology of human sex differences. *N Engl J Med* 2006;354:1507–14.
- [3] Wilson JD. The role of androgens in male gender behavior. *Endocr Rev* 1999;20:726–37.
- [4] Arnold AP, Xu J, Grisham W, et al. Minireview: sex chromosomes and brain sexual differentiation. *Endocrinology* 2004;145:1057–62.
- [5] Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1102–6.
- [6] Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HFL, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2664–9.
- [7] Minto CL, Liao KLM, Conway GS, et al. Sexual function in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:157–64.
- [8] Bouvattier C, Mignot B, Lefèvre H, et al. Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3310–5.
- [9] Reiner WG, Gearhart JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N Engl J Med* 2004;350:333–41.
- [10] Cheikhelard A, Gapany C, Catti M, et al. Potential determinant factors of sexual identity in ambiguous genitalia. *J Pediatr Urol* 2005;69:1–6.

Table ronde : Hormones et cerveau (SFEPD)

L'ocytocine et le système nerveux central

Oxytocin and the central nervous system

M. Tauber*, E. Feigerlova

Unité d'endocrinologie, hôpital des enfants, CHU de Toulouse, 330, avenue de Grande-Bretagne, BP 3119 TSA, 70034 Toulouse cedex 09, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Ocytocine ; Comportement social ; Cognition

Keywords: Oxytocin; Social behavior; Cognition

L'ocytocine (OT) ou oxytocine, est un peptide synthétisé par les neurones magnocellulaires des noyaux paraventriculaires (NPV) et supraoptiques (NSO) de l'hypothalamus. L'OT exerce des actions sur les organes cibles non seulement en tant qu'hormone dans la circulation sanguine, mais aussi en tant que neuromodulateur–neurotransmetteur du système nerveux central (SNC) des mammifères. La plupart des connaissances sur l'action de l'OT à l'heure actuelle sont basées sur les résultats des études réalisées chez les rats et les souris.

L'OT est une hormone peptidique, qui a été synthétisée sous forme biologiquement active et présente une analogie structurale avec l'hormone antidiurétique, la deuxième hormone neurohypophysaire. L'OT est synthétisée dans l'hypothalamus sous forme d'un précurseur inactif avec sa protéine support une neurophysine I. Le gène humain codant pour le complexe l'OT-neurophysine I est localisé sur le chromosome 20p13 [1]. La neurophysine I assure le transport de l'OT jusqu'au lobe postérieur de l'hypophyse.

La localisation anatomique des récepteurs de l'OT (R-OT) et la régulation de leur expression sont marquées par des différences interspèces et tissu spécifiques [2]. En 1992, le gène du récepteur de l'OT a été localisé sur le locus 3p25–3p26,2 [3]. Le R-OT appartient à une famille de récepteurs couplés à une protéine G qui exercent leur action en stimulant la phospholipase C ce qui déclenche une cascade de transduction des signaux intracellulaires.

1. Les circuits fonctionnels de l'OT et libération de l'OT dans le SNC

L'OT dans le SNC est synthétisée non seulement dans les neurones du système hypothalamohypophysaire, mais également dans d'autres neurones de l'hypothalamus et des régions extrahypothalamiques, dont les axones se projettent dans le système limbique, dans le tronc cérébral et dans la moelle épinière. Les R-OT ont été retrouvés surtout dans le système olfactif, le néopallidum, dans les noyaux gris centraux, le système limbique, l'hypothalamus, le thalamus, le tronc cérébral et dans la moelle épinière.

Il existe des données expérimentales *in vitro* et *in vivo* sur une sécrétion locale de l'OT d'un compartiment somatodendritique impliquée dans la plasticité du SNC. Plusieurs neurotransmetteurs et des facteurs circulants sont impliqués dans la régulation de libération de l'OT : l'acétylcholine, la dopamine, la noradrénaline via des récepteurs α adrénergiques ont un effet stimulant ; les opiacées, le GABA et la noradrénaline via les récepteurs β inhibent la sécrétion d'ocytocine.

2. Actions centrales et périphériques

2.1. Actions périphériques

Les actions périphériques de l'OT sont assurées par l'OT synthétisée au niveau hypothalamique, ensuite transportée dans le lobe postérieur de l'hypophyse et libérée dans la circulation sanguine et par l'OT synthétisée localement au niveau

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : tauber.mt@chu-toulouse.fr (M. Tauber).

des tissus périphériques. Les principaux tissus cibles de l'OT sont les cellules myoépithéliales de la glande mammaire, le myomètre. L'OT exerce des actions aussi sur les ovaires, les testicules, la prostate, les reins, le système cardiovasculaire, le thymus, les adipocytes, le pancréas, la surrénale et d'autres tissus.

2.2. Actions centrales

L'OT libérée au niveau du système nerveux central joue un rôle dans le comportement social, le comportement sexuel et maternel, les différents types de mémoire et d'apprentissage. Chez certaines espèces animales, il a été démontré que l'ocytocine aurait de plus un effet de type amnésiant.

L'exposé abordera les connaissances sur les effets de l'OT dans le système nerveux central.

2.2.1. Attachement social

L'OT est impliquée dans différents mécanismes d'attachement.

2.2.1.1. Comportement maternel. On a rapporté une altération du comportement maternel chez les souris portant une délétion ciblée du gène pour le récepteur de l'OT. L'administration intraventriculaire de l'OT chez les rats vierges induit le comportement maternel alors qu'il a été montré une diminution significative de la fréquence de léchage des jeunes souris chez les souris nullipares portant une délétion ciblée du gène pour l'OT. L'OT semble nécessaire pour la phase initiale de formation du comportement maternel et non pour son maintien. Les résultats des études sur le rôle de l'OT chez les rats sont controversés. Chez les brebis une seule administration intraventriculaire de l'OT induit l'acceptation d'un agneau non familier par une brebis non gestante. L'OT libérée du NPV dans le bulbe olfactif après la parturition facilite la réorganisation du bulbe olfactif nécessaire pour la mémorisation d'une odeur spécifique d'un descendant. Dans l'espèce humaine il n'y a pas d'étude systématique à ce sujet.

2.2.1.2. Attachement descendant-mère. Il a été démontré que l'OT facilite chez les jeunes rats la reconnaissance des odeurs maternelles. Il a été rapporté une diminution significative des vocalisations ultrasonores chez les jeunes souris portant une délétion ciblée du gène pour l'OT quand ceux-ci sont séparés de leur mère.

2.2.1.3. Affiliation et formation d'un couple

L'OT est impliquée dans certaines formes de comportement espèce spécifique, et en particulier dans la formation et les relations du couple. L'administration d'OT chez les femelles du campagnol de prairie facilite la formation du couple et le choix du partenaire [4]. Les femelles du campagnol de prairie monogamique et celles du campagnol de montagne non monogamique ont une distribution différente des R-OT : le campagnol de prairie possède une quantité supérieure des R-OT dans les régions cérébrales (le NA et le globus pallidus) impliquées

dans la régulation de la récompense et du renforcement. De plus, l'injection d'antagoniste chez la femelle monogame bloque le choix privilégié du partenaire. L'OT serait-elle « une hormone de fidélité » dans cette espèce ? D'une manière semblable chez des primates non humains un singe bonnet (bonnet monkey) présentant naturellement un comportement social a des taux d'OT dans le SNC plus élevés qu'une espèce voisine, le singe queue-de-cochon (pigtail monkey) qui est relativement asocial.

2.2.1.4. Reconnaissance sociale. Les études récentes menées sur les souris décrivent une amnésie sociale chez les mâles portant une délétion ciblée du gène pour l'OT [5]. En revanche, l'accoutumance à des stimulants non sociaux (olfactifs, acoustiques et spatiaux) reste intacte. Chez les souris l'OT semble être nécessaire pour la phase initiale de formation de la mémoire sociale, apparemment par l'activation neuronale de la partie médiale de l'amygdale, comme cela a été démontré par les études utilisant les injections site-spécifiques d'OT et d'antagoniste. Les souris portant une délétion du gène pour l'OT présentent une activation neuronale dans d'autres régions du cerveau (notamment dans le cortex et dans l'hippocampe) et le traitement par l'OT administrée par la voie intraventriculaire avant la rencontre sociale initiale induit la réactivation de la reconnaissance sociale.

Chez les rats mâles les effets de l'OT sur la reconnaissance sociale suivent une courbe U dose-réponse inversée : les doses modérées de l'OT administrée par la voie centrale ou périphérique facilitent la reconnaissance sociale et les doses importantes de l'OT induisent son atténuation. Ces effets sont bloqués par l'administration centrale des antagonistes de l'OT.

2.2.1.5. Le comportement social chez les humains. L'OT pourrait diminuer les réponses négatives à un stress social et augmenter la confiance lors d'interactions sociales [6] : « L'OT, hormone de la confiance ? ».

L'OT paraît être impliquée dans une pathogenèse des troubles comportementaux de type autistique. Des taux plasmatiques de l'OT diminués ont été retrouvés chez des patients autistes. Des études génétiques récentes ont trouvé une association entre le gène du récepteur de l'OT et l'autisme. L'OT administrée par voie intraveineuse à des sujets autistes améliore leur compréhension à une conversation affective. Une étude en double insu contre placebo en 2006 [7] a mis en évidence qu'une dose d'OT administrée par voie nasale améliore l'aptitude à interpréter les états mentaux des autres en interprétant des expressions faciales et le regard (théorie de l'esprit).

2.2.3. Fonctions cognitives

Les études menées sur les rongeurs rapportent l'implication de l'OT dans des troubles de la mémoire. L'OT semble participer à l'inhibition des processus d'apprentissage conditionné. D'autres études ont retrouvé une amélioration de la mémoire spatiale par l'OT chez les souris pendant la période de la maternité. L'implication de l'OT dans la régulation des fonctions cognitives est variable en fonction du test utilisé, de la

région cérébrale explorée et du fait qu'il s'agisse d'une administration exogène d'OT ou d'une stimulation endogène. De plus les effets de l'OT semblent être dose- et temps-dépendants.

Chez les humains les résultats sont discordants. Une étude en double insu contre placebo sur un groupe de 38 hommes adultes jeunes montre que l'OT entraîne une altération de la mémoire sémantique [8].

2.2.4. Comportement alimentaire

Il a été démontré chez les rats que l'OT administrée par voie intraventriculaire ou intrapéritonéale induit d'une manière dose-dépendante une inhibition de la prise alimentaire (réduction d'une quantité ingérée, diminution d'une durée de l'alimentation, prolongement d'une période passée à jeun) et une inhibition de l'ingestion d'eau. En revanche, l'injection intraventriculaire d'un antagoniste de l'OT aboutit à une augmentation de l'appétit et empêche l'effet antidipsogénique de l'OT [9]. Chez les souris l'OT semble participer à la limitation d'ingestion des aliments non connus et à la limitation d'ingestion des aliments sucrés, appétissants.

Les études cliniques montrent que l'OT participe à la régulation de la satiété chez l'espèce humaine. De ce point de vue, dans le syndrome de Prader-Willi (SPW) qui est caractérisé par un trouble du comportement alimentaire avec une obésité importante, on a mis en évidence chez 5 sujets (âgés de 22 à 64 ans) une réduction significative (42 %, $p = 0,016$) en nombre et en volume (54 %, $p = 0,028$) des neurones exprimant l'OT dans le NPV en comparaison avec 27 sujets sains d'un même âge et de même sexe. En revanche, une étude rapporte un taux élevé d'OT dans le liquide céphalorachidien des patients atteints de SPW.

Les altérations de concentration d'OT dans le LCR ont été décrites aussi chez des patientes présentant une anorexie men-

tale. Cependant, il reste à déterminer si ces anomalies précèdent un trouble du comportement alimentaire ou s'il s'agit plutôt d'une conséquence. De plus le mécanisme intime d'action de l'OT est mal connu.

3. Conclusion

L'ocytocine, à côté de ses actions « princeps » sur le déclenchement de l'accouchement et l'allaitement, a des actions centrales et des applications potentielles majeures pour ce qui concerne les comportements sociaux, la mémoire et les fonctions cognitives impliquées dans l'apprentissage. Cette hormone mérite d'être connue des pédiatres dans toutes ses dimensions.

Références

- [1] Rao VV, Lofler C, Battey J, et al. The human gene for oxytocin-neurophysin I (OXT) is physically mapped to chromosome 20p13 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1992;61:271–3.
- [2] Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001;81:629–83.
- [3] Kimura T, Tanizawa O, Mori K, et al. Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 1992;356:526–9.
- [4] Young LJ, Lim MM, Gingrich B, et al. Cellular mechanisms of social attachment. *Horm Behav* 2001;40:133–8.
- [5] Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, et al. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci* 2001;21:8278–85.
- [6] Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, et al. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005;435:673–6.
- [7] Domes G, Heinrichs M, Michel A, et al. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol Psychiatry* 2007;61:731–3.
- [8] Heinrichs M, Meinlschmidt G, Wippich W, et al. Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiol Behav* 2004;83:31–8.
- [9] Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Oxytocin inhibits food and fluid intake in rats. *Physiol Behav* 1990;48:825–30.

Table ronde : Effets indésirables à long terme des médicaments (Inserm/SFP)

Effets indésirables neurologiques de la corticothérapie postnatale chez le prématuré

Neurological adverse effects of postnatal steroids in preterm infant

O. Baud

Service de réanimation néonatale et de néonatalogie, Inserm U 676 / Avenir, hôpital Robert-Debré, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Glucocorticoïdes ; Handicap ; Prématurité ; Dysplasie bronchopulmonaire

Keywords: Corticosteroids, drug therapy; Cerebral palsy; Infant, premature

L'amélioration de la prise en charge périnatale de la menace d'accouchement prématuré a permis de réduire significativement la mortalité néonatale ; cependant, la morbidité neurologique et respiratoire liée à la grande prématurité reste élevée. Parmi les grandes pathologies de la prématurité, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) touche 20 à 40 % des prématurés de moins de 28 SA. Selon l'hypothèse de Jobe et Ikegami [1], la maladie pulmonaire chronique pourrait être rapportée à une inflammation de la membrane alvéolocapillaire perturbant l'alvéolarisation, résultat des circonstances de naissance (chorioamniotite, rupture des membranes amniotiques), de la ventilation mécanique et de l'oxygénothérapie, et des surinfections pulmonaires. L'administration postnatale de dexaméthasone, outre sa remarquable efficacité sur les troubles hémodynamiques initiaux, a été préconisée afin de réduire cette inflammation perinatale et postnatale, et donc de prévenir ou de traiter la DBP.

1. Effets positifs de la corticothérapie postnatale

Actuellement 3 types de cure de corticoïdes sont préconisés :

- un traitement très précoce durant les 96 premières heures de vie suivi d'une diminution rapide ;

- un traitement modérément précoce entre le 7^e et le 14^e jour de vie ;
- un traitement tardif après la 3^e semaine de vie, généralement utilisé chez les enfants présentant une assistance ventilatoire persistante en raison d'une DBP sévère.

Selon les méta-analyses de la Cochrane database, la dexaméthasone postnatale réduit les besoins de ventilation mécanique à 28 jours de vie et à 36 semaines d'aménorrhée d'âge corrigé. Une réduction significative du recours à l'administration tardive de stéroïdes est également observée dans les 3 protocoles. Néanmoins, les cures précoces ou modérément précoces ne s'accompagnent pas d'une réduction de l'oxygénodépendance à terme, et aucun des schémas thérapeutiques n'est associé à une réduction de la mortalité néonatale [2–4].

2. Effets délétères de la corticothérapie postnatale

Les bénéfices respiratoires documentés dans ces études doivent être analysés en fonction des effets secondaires observés lors du traitement postnatal par glucocorticoïdes. L'hyperglycémie et l'hypertension artérielle en sont des complications relativement banales et traitables. Plus sévères sont les complications intestinales incluant hématomérose et perforation digestive en l'absence d'entérocolite ulcéronécrosante, notamment observée en cas d'administration très précoce de dexaméthasone.

Adresse e-mail : olivier.baud@rdb.aphp.fr (O. Baud).

Mais l'effet secondaire le plus préoccupant est la réduction de la croissance cérébrale observée en imagerie suivie de l'augmentation de l'incidence de troubles du développement psychomoteur [5,6]. De nombreuses études ont montré une augmentation de l'incidence des lésions de la substance blanche et de l'infirmité motrice cérébrale en cas d'administration précoce de dexaméthasone chez le nouveau-né prématuré. Un suivi d'une cohorte d'enfants traités précocement pendant 4 semaines par dexaméthasone montre une réduction de la taille, du périmètre crânien, des performances motrices et du quotient de développement à l'âge scolaire [7].

En utilisant les techniques d'IRM volumétrique, Murphy et al. ont quantifié à l'âge théorique du terme l'influence d'une administration parentérale postnatale de dexaméthasone sur la croissance cérébrale et le développement cortical chez les enfants ne présentant pas de lésion de la substance blanche ou d'hémorragie intraventriculaire [5]. Ce travail montra que l'administration de glucocorticoïdes induit une diminution de la croissance cérébrale touchant à la fois le cortex et les noyaux gris centraux.

Expérimentalement, les facteurs de risque impliqués dans la genèse des lésions de leucomalacie périventriculaire au cours du développement, peuvent eux aussi être modifiés par l'administration de glucocorticoïdes. C'est le cas de l'hypoxie-ischémie, de l'hypoglycémie et de l'accumulation de glutamate aboutissant à la cascade excitotoxique.

Expérimentalement, il existe de multiples arguments démontrant que les stéroïdes peuvent perturber la maturation cérébrale lorsqu'ils sont administrés au cours du développement. Les différents facteurs de risque impliqués dans la genèse des lésions de leucomalacie périventriculaire au cours du développement peuvent eux aussi être modifiés par l'administration de glucocorticoïdes.

Chez l'animal, les principaux effets secondaires de la dexaméthasone au cours du développement sont les suivants [8] :

- une diminution de la survie et l'exacerbation des lésions neuronales et astrogliales induites par hypoxie-ischémie ou hypoglycémie *in vivo* et *ex vivo* ;
- la diminution du nombre de motoneurones survivants après une section nerveuse ;
- une augmentation de l'apoptose développementale spontanée ;
- une perturbation de l'équilibre de la différenciation neuronale en faveur de la neurotransmission GABAergique ;
- une atteinte des fonctions neuroendocrines à l'âge adulte chez le rat.

De nombreux mécanismes pourraient être impliqués dans la toxicité de la dexaméthasone :

- l'inhibition des facteurs de croissance et une augmentation de l'apoptose ;
- l'influence sur la perméabilité de la barrière hématoencéphalique en période périnatale ;
- l'altération de la myélinisation ;

- une modification de l'affinité du récepteur de type NMDA au glutamate, principal acide aminé excitateur responsable de la cascade excitotoxique ;
- indépendamment de la molécule active, il ne peut être exclu que les sulfites présents dans l'excipient de la dexaméthasone puissent reproduire *in vivo* l'effet neurotoxique qu'on leur connaît *in vitro*.

Existe-t-il une alternative à l'administration postnatale de dexaméthasone ? L'hydrocortisone a été récemment évaluée comme alternative à la dexaméthasone dans la prévention de la DBP chez le très grand prématuré. Une étude pilote a démontré un effet significativement protecteur de l'administration d'hydrocortisone durant les 10 premiers jours de vie [9]. Un essai randomisé à plus large échelle ne confirme cet effet protecteur que dans le sous-groupe d'enfants nés très prématurément dans un contexte inflammatoire de chorioamniotite [10]. Cet essai a dû être interrompu en raison de perforations digestives survenant notamment en cas d'association à un traitement prophylactique par indométacine. Il a été rapporté qu'un traitement postnatal par hydrocortisone ne s'associait ni à une réduction du périmètre crânien à terme ni à une réduction des volumes cérébraux en IRM, ni à une aggravation des performances neuromotrices et cognitives à deux ans comme précédemment décrits avec l'administration de dexaméthasone. Un nouvel essai francocanadien est programmé tenant compte des écueils rencontrés lors du précédent et tentant de répondre définitivement à la question des bénéfices potentiels de l'hydrocortisone sur les plans respiratoire et neurologique.

3. Conclusion

Alors que l'utilisation de glucocorticoïdes en période prénatale ne doit pas être remise en cause, l'utilisation précoce de dexaméthasone chez le grand prématuré en période postnatale est fortement déconseillée. L'administration de doses substitutives d'hydrocortisone pendant les 48 premières heures de vie peut être appropriée en cas de troubles hémodynamiques chez les très grands prématurés. La bêtaméthasone administrée par voie générale est un traitement actuellement mal évalué et ne peut être recommandé qu'en cas de pathologie pulmonaire chronique sévère chez les enfants ventilés ou particulièrement instables. Les glucocorticoïdes inhalés, administrés durant 1 à 4 semaines, semblent favoriser l'extubation d'enfants dépendants d'une ventilation mécanique mais il n'existe pas de conclusion claire sur leur intérêt chez les enfants non ventilés. L'expérience du traitement postnatal par dexaméthasone doit nous rappeler la nécessité d'évaluer toute thérapeutique chez le prématuré par un suivi à long terme des cohortes contrôlées. À ce titre, les résultats d'enquête nationale sur les pratiques non validées de la corticothérapie postnatale devraient prochainement être connus permettant de formuler des recommandations rationnelles.

Références

- [1] Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998;53:81–94.

- [2] Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1 (CD001146).
- [3] Halliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7–14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1 (CD001144).
- [4] Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1 (CD001145).
- [5] Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217–21.
- [6] Halliday HL. Early postnatal dexamethasone and cerebral palsy. *Pediatrics* 2002;109:1168–9.
- [7] Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304–13.
- [8] Baud O. Postnatal steroid treatment in preterm infants: risk/benefit ratio. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005;34:S118–26.
- [9] Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, et al. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258–63.
- [10] Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649–57.

Table ronde : Effets indésirables à long terme des médicaments (Inserm–SFP)

Effets à long terme des médicaments immunosuppresseurs en transplantation d'organe chez l'enfant

Long lasting side effects of immunosuppressants in children

C. Monchaud*, S. Irtan, E. Jacqz-Aigrain

*Service de pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique, hôpital Robert-Debré, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 48, boulevard Sérurier,
75019 Paris, France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 17 avril 2007

Mots clés : Immunosuppresseurs ; Transplantation d'organe

Keywords : Side effects; Immunosuppressants; Transplantation, organ; Child

Les médicaments immunosuppresseurs sont essentiels pour protéger l'organe greffé contre les mécanismes naturels de défense de l'organisme qui le reçoit. Ils sont utilisés pour prévenir le rejet aigu du greffon et la détérioration progressive de la fonction du greffon à distance de la greffe. Les progrès majeurs réalisés ces dernières années ont permis d'améliorer la survie du greffon à court terme. Les objectifs actuels en transplantation pédiatrique sont de définir les meilleures combinaisons de médicaments immunosuppresseurs, permettant d'optimiser la survie du greffon, tout en réduisant les effets indésirables à long terme du traitement.

Cette courte revue est centrée sur les effets indésirables à long terme des médicaments immunosuppresseurs en pédiatrie, en analysant les données disponibles chez l'enfant ayant eu une transplantation d'organe (principalement une transplantation rénale). En transplantation rénale pédiatrique, le traitement immunosuppresseur standard associait, jusqu'au milieu des années 1990, un traitement d'induction et une triple thérapie par prednisone, azathioprine et cyclosporine A. À partir de cette date, le mycophénolate mofétil a progressivement remplacé l'azathioprine, alors qu'augmentait progressivement le recours au tacrolimus. Les stratégies actuelles utilisent un traitement d'induction par anticorps monoclonal puis une triple immunosuppression associant corticoïde, anticalcineurine

(cyclosporine ou tacrolimus) et antimétabolite (mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique). Les protocoles actuels d'épargne corticoïde, visent à réduire la corticothérapie dont les risques chez l'enfant sont bien connus.

1. Complications communes aux médicaments immunosuppresseurs

Les infections opportunistes et les cancers secondaires post-transplantation sont les 2 complications majeures communes aux traitements immunosuppresseurs.

Le risque de survenue d'infection bactérienne ou virale a été réduit de manière importante par une surveillance rapprochée des patients à risque, par la mise en route de traitement préemptif, puis si besoin, curatif adapté. Ainsi, les patients à risque de développer une maladie à cytomégalovirus bénéficient d'un traitement préemptif par le valganciclovir par voie orale. Dès positivité de l'antigénémie, ils sont traités par le ganciclovir intraveineux puis oral. Le monitoring des concentrations plasmatiques du ganciclovir permet de réduire le risque d'effets indésirables du traitement mais aussi de limiter le risque de sous dosage, favorisant la sélection de souches résistantes au traitement.

Les cancers post-transplantation sont une complication majeure. Le syndrome lymphoprolifératif est lié au virus d'Epstein-Barr, plus fréquent chez les enfants les plus jeunes et ceux séronégatifs pour EBV recevant un greffon d'un don-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : caroline.monchaud@rdb.aphp.fr (C. Monchaud).

neur positif. La surveillance rapprochée de la charge virale EBV par PCR, la mise en œuvre rapide du traitement contribuent certainement à l'amélioration du pronostic de cette complication majeure. Les cancers secondaires de la peau [1] et la récurrence du cancer initial (récurrence d'hépatoblastome ou hépatocarcinome) sont des complications plus rares. Ainsi, dans la série publiée par Coutinho et al. [2], portant sur 249 patients ayant eu une transplantation rénale entre 1972 et 1992, 21 ont présenté un cancer soit de la peau (59 %), soit un lymphome (23 %) ou un cancer d'autre type (18 %).

2. Médicaments immunosuppresseurs

2.1. Traitement d'induction : anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont une classe d'immunosuppresseurs très spécifiques, efficaces dans la prévention et le traitement du rejet de greffe. Ils comprennent, notamment les anti-CD25 (basiliximab, Simulect[®] et daclizumab, Zenapax[®]), les anti-CD20 (rituximab, Mabtera[®]), anti-TNF alpha (infliximab, Remicade[®]). Leur utilisation courte en période postgreffe initiale permet de réduire les doses initiales de médicaments immunosuppresseurs et d'en réduire les effets indésirables. Ces traitements sont très bien tolérés et n'ont pas d'effets indésirables immédiats. Leurs effets à long terme restent discutés, en raison de l'augmentation potentielle de complications infectieuses et de cancers secondaires [3].

2.2. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes ont des effets anti-inflammatoires larges. Ils agissent sur l'immunité cellulaire en respectant l'immunité humorale. Leurs effets indésirables à long terme sont nombreux, bien connus (troubles métaboliques, risques infectieux, troubles neuropsychologiques...) et sont particulièrement importants en pédiatrie. Parmi ceux-ci, l'altération de la croissance est une complication majeure chez l'enfant, qui peut être limitée par une corticothérapie alternée, 1 jour sur 2. Les effets esthétiques restent un problème important principalement chez les adolescents, chez lesquels, prise de poids et acné peuvent les conduire à interrompre leur traitement.

Les dyslipidémies sont un facteur de risque non immunologique majeur d'altération vasculaire de l'organe transplanté. En particulier, l'hypercholestérolémie est un facteur prédictif de rejet chronique et de perte du greffon. Ces dyslipidémies sont principalement liées aux corticoïdes (mais aussi à la cyclosporine et au sirolimus). Un bilan lipidique annuel pendant 5 ans a été réalisé chez 125 enfants greffés de rein, foie ou cœur et sous triple immunosuppression. Une hypertriglycéridémie postgreffe a été mise en évidence pour les 3 types de greffe (rein et foie : 50 % et cœur : 30 %) diminuant progressivement au cours des 3 premières années sans se normaliser. Parmi les facteurs de risque ont été identifiés un taux prégreffe élevé de triglycérides, des taux résiduels élevés de cyclosporine et l'administration de corticoïdes et d'antihypertenseurs (bêtabloquants ou diurétiques) [4]. Les hypolipémiants permettent de

réduire l'hyperlipémie, leur efficacité à long terme dans la prévention des pathologies cardiovasculaires et du rejet chronique restant à évaluer.

Ces complications expliquent la conduite actuelle de protocoles évaluant une immunothérapie post-transplantation sans corticoïdes.

2.3. Inhibiteurs de la calcineurine : cyclosporine, tacrolimus

Les anticalcineurines, cyclosporine et tacrolimus, ont de nombreuses propriétés communes, le tacrolimus étant un immunosuppresseur plus puissant que la cyclosporine.

La cyclosporine est un peptide cyclique fongique qui inhibe la réponse cellulaire T. Elle se lie à la cyclophiline plasmaticque, formant ensuite un complexe calcineurine-calmoduline-calcium qui inhibe la migration nucléaire des facteurs de transcription, bloquant la production d'interleukine 2 et autres cytokines. La cyclosporine augmente l'expression de TGF- β . Cette cascade d'événements aboutit à l'inhibition de l'activation lymphocytaire T à un stade précoce (transition cellulaire G0–G1), la prolifération et la différenciation des cellules lymphocytaires T. Le tacrolimus est comme la cyclosporine d'origine fongique. Il en diffère par sa structure et son site de liaison cytoplasmique à la *FK binding protein*. Son effet immunosuppresseur est aussi lié à une inhibition de la production de lymphokines, IL-2, IL-3, IL-4, interféron gamma et inhibant la multiplication clonale des cellules T helper.

La pharmacocinétique de la cyclosporine et du tacrolimus présente d'importantes variations interindividuelles liées, notamment à un métabolisme important dépendant du système cytochrome P450 et identifiées par les techniques de pharmacocinétique de population.

Les effets indésirables de la cyclosporine et du tacrolimus sont nombreux (Tableau 1), et pour certains, concentration-dépendants : susceptibilité aux infections, cancers secondaires, néphrotoxicité, neurotoxicité, HTA, complications neurologiques, effets esthétiques (hirsutisme, hyperplasie gingivale, déséquilibres métaboliques avec diabète...).

Cependant, certaines différences doivent être soulignées. La comparaison des effets à long terme de la cyclosporine et du tacrolimus a été étudiée chez l'enfant transplanté hépatique. Dans cette étude, le nombre d'enfants est limité (42 sous tacrolimus et 87 sous cyclosporine) et la comparabilité des groupes difficile puisque les enfants sont traités par tacrolimus après échec de la cyclosporine (rejet de greffe dans la plupart des cas). Malgré ces limitations méthodologiques, cette étude rap-

Tableau 1
Effets indésirables comparés des anticalcineurines

Cyclosporine A	Tacrolimus
Hypertension artérielle	Hypertension artérielle
Néphrotoxicité	Néphrotoxicité
Hirsutisme	<i>Hyperkaliémie</i>
Hypertrophie gingivale	<i>Diabète</i>
<i>Neurotoxicité</i>	<i>Prurit</i>
<i>Diabète</i>	<i>Insomnie</i>
<i>Hypercholestérolémie</i>	<i>Neurotoxicité</i>

Les effets indésirables en italiques sont peu fréquents chez les patients présentant des taux résiduels thérapeutiques.

porte, qu'à 5 ans postgreffe, le niveau de filtration glomérulaire n'est pas différent entre les 2 groupes. La fréquence de l'HTA est de 7,1 versus 9,2 %, celle de l'hépatotoxicité est de 0 versus 2,3 % et celle des effets cosmétiques de 30 versus 4,5 % respectivement dans les groupes cyclosporine et tacrolimus [5].

La néphrotoxicité des anticalcineurines sur la fonction rénale des enfants transplantés d'organes est une constante préoccupation des cliniciens. Elle varie, chez les enfants transplantés cardiaques ou hépatiques, de 5 à 50 % en fonction des séries. Ainsi, chez 101 enfants transplantés hépatiques suivis pendant un maximum de 17 ans, la fonction rénale est restée stable sous anticalcineurine (cyclosporine ou tacrolimus), azathioprine et prednisone, associés à un inhibiteur calcique [6]. En cas de transplantation rénale, les données sont plus complexes à analyser car il peut être difficile de différencier les complications néphrotoxiques liées à l'immunosuppression du rejet chronique. Après un suivi moyen de 7 ans, Cambell et al. rapportent une altération de la fonction rénale chez 32 % des 117 enfants transplantés rénaux, associée à la prise de cyclosporine [7]. Le recours aux médicaments « épargnants le rein », tels que le MMF et le sirolimus, permet de limiter la détérioration rénale, voire de l'améliorer à la fois chez les enfants transplantés rénaux et hépatiques.

Les effets indésirables « esthétiques » surviennent avec les 2 médicaments. L'hypertrophie gingivale et l'hirsutisme sont plus fréquents avec la cyclosporine alors que l'alopecie est surtout rapportée avec le tacrolimus. De même, les effets neurotoxiques, et, notamment le tremblement des extrémités est plus fréquent avec le tacrolimus. En revanche, la survenue d'HTA est moins fréquente avec le tacrolimus.

Ces médicaments présentent d'importantes variations individuelles de métabolisme et de transport et une fourchette thérapeutique étroite. Le monitoring des concentrations plasmatiques est essentiel pour maintenir les concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique et éviter à la fois le surdosage exposant aux effets indésirables et le sous-dosage, avec risque de rejet. Les concentrations cibles varient en fonction de nombreux facteurs : âge du patient, pathologie initiale, type de greffe, traitement immunosuppresseur associé, facteurs pharmacogénétiques... et ne sont pas clairement définies, malgré une utilisation thérapeutique ancienne. Différentes méthodes de monitoring ont été proposées : C₂ (concentration sanguine mesurée à l'équilibre 2 heures après la prise du médicament) ou AUC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques).

2.4. Antimétabolites

Les antimétabolites, inhibiteurs de la synthèse de l'ADN sont l'azathioprine (Imurel[®]) d'une part, le mycophénolate mofétil (Cellcept[®]) et l'acide mycophénolique (Myfortic[®]) d'autre part. La toxicité au long cours de ces médicaments inclut les leucopénies et thrombopénies, et les troubles digestifs, en particulier la diarrhée secondaire à l'administration de mycophénolate mofétil.

L'azathioprine est une prodrogue de la 6-mercaptopurine, inhibant directement la croissance et la différenciation des cel-

lules immunes. Les dérivés métaboliques inhibent la synthèse des purines, la réplication génique et la division cellulaire. La 6-mercaptopurine présente un métabolisme intracellulaire variable d'un individu à l'autre en raison du polymorphisme de l'activité de catabolisme thiopurine méthyltransférase. Les effets indésirables majeurs sont l'aplasie médullaire avec leucopénie, thrombopénie et anémie. Les sujets métaboliseurs déficitaires recevant une dose standard d'azathioprine sont à risque élevé dès le début du traitement. Sont aussi rapportées des hépatites et des pancréatites toxiques, la survenue d'alopecie...

Le mycophénolate mofétyl, et plus récemment l'acide mycophénolique sont maintenant largement utilisés en pédiatrie. Le mycophénolate mofétyl est rapidement métabolisé en acide mycophénolique qui bloque l'inosine monophosphate déhydrogénase et ainsi la conversion de l'IMP (inosine monophosphate) en GMP (guanosine monophosphate) et le métabolisme des purines. Il en résulte une réduction des lymphocytes T et B et une inhibition de la réponse lymphocytaire. Plusieurs études conduites chez l'enfant transplanté rénal ont montré que l'association cyclosporine, MMF et prednisone assuraient une immunosuppression efficace avec un taux élevé de survie du greffon à 3 ans [5]. La prise de MMF peut se compliquer de troubles digestifs, notamment diarrhée, dans 30 à 50 % des cas (plus fréquemment en début de traitement), mais aussi de nausées, vomissements. Ils peuvent conduire à une réduction de la dose journalière, à une augmentation de 2 à 3 du nombre de prises journalières ou à l'utilisation de la forme orale. L'administration d'acide mycophénolique a pour objectif de réduire ces effets digestifs. Les complications hématologiques (neutropénie, thrombopénie, anémie) sont aussi rapportées. En revanche, l'acide mycophénolique n'est ni néphrotoxique ni hépatotoxique [8].

3. Non-adhérence au traitement [9]

À la suite d'une transplantation, la prise à vie d'un traitement immunosuppresseur est un rappel permanent à l'absence de guérison définitive, particulièrement difficile à gérer chez les adolescents. Ce rappel permanent de la maladie peut les conduire à interrompre leur traitement avec un risque majeur de rejet de greffe, et à rejeter les parents qui le leur ont imposé. Ainsi, le groupe des adolescents est celui qui présente le meilleur taux de survie du greffon à 1 an. En revanche, leur devenir à long terme est très décevant, puisque la survie du greffon n'est que de 55 et 72 %, en cas de donneur décédé et de donneur vivant. Ces chiffres représentent le devenir le plus défavorable de tous les groupes d'âge [10]. La demi-vie du greffon rénal est de 7 ans chez les adolescents contre 11 ans chez les adultes et les enfants de moins de 11 ans [11]. La non-adhérence serait en cause dans le rejet chez 12 % des adolescents, ce chiffre étant 4 fois inférieur chez l'adulte [11].

4. Synthèse : suivi au long cours des enfants ayant eu une greffe d'organe (rein, foie, cœur, poumons)

L'étude rétrospective analysant le devenir au long cours de 300 enfants transplantés rénaux entre 1973 et 2000 en Angle-

Tableau 2
Causes de décès après transplantation rénale chez l'enfant (adapté de [12])

Causes de décès	Nombre	Pourcentage
<i>Infections</i>		
Septicémie, pneumonie, infection à CMV, herpès	10	27
<i>Complications cardiovasculaires</i>		
Hémorragie intracrânienne, ischémie, œdème ou hémorragie pulmonaire, cardiomyopathie, trouble de conduction	12	32
<i>Complications malignes</i>		
Récidive de tumeur de Wilms, lymphome, syndrome lymphoprolifératif	3	8
<i>Autres</i>		
Complications gastro-intestinales, surdosage, non-compliance, arrêt de traitement	12	32

terre (expérience de Great Ormond Street et Royal Free Hospitals) rapporte 37 décès (12,3 % des patients) [12]. Douze enfants sont décédés dans les 6 premiers mois post-transplantation. L'âge au moment du décès était de 18,1 ans et la durée de suivi après transplantation était de 4 ans. Les causes de décès (Tableau 2) font apparaître les différents types de complications post-transplantation liées notamment au traitement immunosuppresseur. Plusieurs autres séries sont disponibles dans des registres européen et américain.

Le suivi à long terme de 104 enfants transplantés cardiaques recevant une triple association immunosuppressive (prednisone, antimétabolite et anticalcineurine) retrouve les complications mentionnées plus haut : infections (10,6 %), hyperplasie gingivale (26,9 %), HTA (21,1 %), pathologie coronarienne (12,5 %). La survie actuarielle à 10 ans est de 78 % (et de 59 % chez l'adulte) [13].

Le suivi à 5 ans de 19 patients transplantés pulmonaires traités par une triple immunosuppression incluant la cyclosporine a donné les résultats suivants : 31 % des enfants avaient une filtration glomérulaire normale 59 % une insuffisance rénale modérée et 5 % une insuffisance rénale. Ces atteintes étaient en majorité observées dans les 6 premiers mois post-greffe [14].

5. Conclusion

L'objectif du traitement immunosuppresseur est d'obtenir le niveau d'immunosuppression optimale pour un patient donné (choix des molécules, des associations), c'est-à-dire un traitement minimal pour une durée minimale et avec une efficacité optimale. Les traitements immunosuppresseurs exposent à de nombreuses complications à long terme dont l'évaluation est difficile en pédiatrie (différents types de greffe, séries limitées, association de médicaments immunosuppresseurs et schémas posologiques variables en fonction des équipes). Ces effets indésirables doivent aussi être analysés en tenant compte des bénéfices associés à leur administration. Des progrès peuvent

certainement être encore obtenus en identifiant les facteurs individuels de risque de toxicité (en particulier facteurs pharmacogénétiques).

Références

- [1] Euvrard S, Kanitakis J, Cochat P, et al. Skin cancers following organ transplantation. *Dermatol Surg* 2004;30:616–21.
- [2] Coutinho HM, Groothoff JW, Offringa M, et al. De novo malignancy after paediatric renal replacement therapy. *Arch Dis Child* 2001;85:478–83.
- [3] Di Filippo S. Anti-IL2 receptor antibody vs polyclonal anti-lymphocyte antibody as induction therapy in paediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 2005;9:373–80.
- [4] Siirtola A, Antikainen M, Ala-Houhala M, et al. Serum lipides in children 3 to 5 years after kidney, liver and heart transplantation. *Transpl Int* 2004;17:109–19.
- [5] Hasenbein W, Albani J, Englert C, et al. Long-term evaluation of cyclosporine and tacrolimus based immunosuppression in paediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10:938–42.
- [6] Herzog D, Martin S, Turin S, et al. Normal glomerular filtration rate in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2006;81:672–7.
- [7] Campbell KM, Azigi N, Ryckman FC, et al. High prevalence of renal dysfunction in long-term survivors after paediatric liver transplantation. *J Pediatr* 2006;148:475–80.
- [8] Ettenger R, Sarwal MM. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2005;80:S201.
- [9] Rianthavorn P, Ettenger RB. Medication non adherence in the adolescent renal transplant recipient: a clinician's point of view. *Paed Transplant* 2005;9:398–407.
- [10] Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, et al. Pediatric transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(suppl 9):54–71.
- [11] Cecka JM, Gjertson DW, Terasaki PI, et al. *Paediatr Transplant* 1997;1:55–64.
- [12] Rees L, Shroff R, Hutchinson C, et al. Long-term outcome of paediatric renal transplantation: follow-up of 300 children between 1973 to 2000. *Nephron Clin Pract* 2007;105:c68–c76.
- [13] Minami K, von Knyphausen E, Niino, et al. Long-term results of paediatric heart transplantation. *Ann Thor Cardiovasc Surg* 2005;11:386–90.
- [14] Tsimaratos M, Viard L, Kreitmann B, et al. Kidney function in cyclosporine-treated paediatric pulmonary transplant patients. *Transplantation* 2000;69:2055–9.

Table ronde : Effets indésirables à long terme des médicaments (Inserm/SFP)

Effets indésirables à long terme des médicaments : comment améliorer la prise en charge ?

Long-term side effects of drugs in paediatrics

B. Kassai*, J. Bacchetta, Groupe de travail en pharmacovigilance pédiatrique

Faculté de médecine Laennec, rue Guillaume-Paradin, 69376 Lyon cedex 08, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 28 mars 2007

Mots clés : Pharmacovigilance

Keywords: Paediatrics; Drug surveillance, post-marketing

L'immaturation des caractéristiques biologiques, physiologiques et métaboliques de l'enfant fait que les enfants ne peuvent pas être considérés comme de " petits adultes ". La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de nombreux médicaments évoluent suivant les stades de développement : il existe donc une réponse différente aux médicaments selon l'âge du patient [1]. De plus, les essais cliniques pédiatriques (ECP) ne représentent que 11 % de l'ensemble des essais menés en France, alors que la population âgée de moins de 18 ans représente 22 % de la population totale. Les ECP de phase I et II ne représentent quant à eux que 3,6 et 13,7 % de l'ensemble des ECP [2]. La majorité des ECP est consacrée aux pathologies aiguës non graves au détriment des maladies graves, souvent rares [3]. Par conséquent, les pédiatres recourent fréquemment à une extrapolation des résultats issus d'études menées chez l'adulte. Selon une étude prospective menée au Royaume-Uni en 1999, plus de 73 % des prescriptions associées à la survenue d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) grave impliquent des médicaments ne possédant pas d'AMM et/ou d'indication ; plus de 71 % de ces EIM correspondent à des prescriptions hors indication pour l'âge du patient [4]. La fréquence des EIM semble plus importante avec les prescriptions hors AMM (6 vs 3,9 %, $p = \text{NS}$) ou hors indication. La transposition la plus aléatoire des résultats s'observe pour la sous-

population âgée de moins de 3 ans constituant la tranche d'âge la plus fragile et la plus sensible aux médicaments. Le recours à la prescription hors indication est plus fréquent en milieu hospitalier, chez le nouveau-né, le prématuré ou le très jeune enfant, dans un contexte de maladies graves ou rares et/ou dans les services de soins intensifs. Les EIM constituent donc un problème majeur de santé publique de par la fréquence de survenue, la gravité et l'universalité du phénomène.

1. Les EIM à long terme

L'évaluation du rapport bénéfice/risque à long terme des médicaments pose des difficultés méthodologiques. Il est souvent difficile de mener pour des raisons éthiques des études randomisées à long terme en particulier lorsque le groupe témoin reçoit un placebo. Un suivi après la fin de l'essai de tous les patients et la modélisation de l'effet (bénéfique et indésirable) du traitement pourraient apporter des informations utiles [5,6] sur le rapport bénéfice/risque à long terme.

La littérature médicale est assez pauvre sur le suivi à long terme des EIM chez l'enfant. À titre d'exemple nous citons les études publiées sur la cardiotoxicité des chimiothérapies, la toxicité hématologique et allergologique du tacrolimus chez l'enfant transplanté hépatique, les effets à long terme de l'exposition in utero à des médicaments utilisés dans des situations bien particulières [7], chimiothérapies anticancéreuses ou cyclosporine [8]. Ces événements sont souvent remarqués dans un contexte particulier par leur fréquence inhabituelle, et étu-

* Auteur correspondant. Service de pharmacologie clinique, hospices civils de Lyon, université Lyon-I, Inserm, CIC 201, EA3736, 69000 Lyon, France.
Adresse e-mail : bk@upcl.univ-lyon1.fr (B. Kassai).

diés par des études rétrospectives. Pour les pathologies plus courantes de l'enfant nous citons en exemple les études sur les EIM concernant les effets indésirables des corticoïdes inhalés au cours de la maladie asthmatique et du méthylphénidate sur la croissance des enfants souffrant d'un syndrome d'hyperactivité et déficit de l'attention.

Le comité d'orientation pédiatrique de l'Afssaps, en conformité avec le nouveau règlement pédiatrique, a dressé l'état des lieux des besoins en thérapeutique pédiatrique. Ce rapport souligne le besoin important d'études de toxicité sur la croissance, la fertilité et sur les toxicités spécifiques sur certains organes (œil, oreille, etc.) des traitements anticancéreux, de certains immunosuppresseurs et des nouveaux antiépileptiques.

2. Comment améliorer la prise en charge des EIM ?

Le système de notification spontanée des EIM au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) n'est pas suffisant pour évaluer de manière adéquate les EIM chez l'enfant. En effet, le système de notification spontanée induit une sous-notification des EIM et une surestimation des EIM graves. En France, les EIM font l'objet d'une notification dans seulement 10 à 20 % des cas [9]. Actuellement, le système national de pharmacovigilance exerce un suivi du risque médicamenteux et en cas d'identification d'un problème, il estime de façon indirecte le rapport bénéfice/risque initialement établi lors de l'AMM. Le nouveau règlement pédiatrique souligne l'importance des mécanismes de pharmacovigilance adaptés pour la population pédiatrique avec des collectes de données sur le rapport bénéfice/risque à long terme.

L'amélioration de la prise en charge des EIM à long terme pourrait être envisagée avec l'acceptation et la mise en œuvre du nouveau règlement pédiatrique :

- par une meilleure connaissance de l'effet pharmacologique des médicaments utilisés grâce à la réalisation des essais cliniques. La conception de ces essais de différentes phases devrait permettre non seulement d'estimer le rapport bénéfice/risque mais aussi d'augmenter notre connaissance sur la relation dose-effet et d'identifier les indicateurs qui permettraient de prédire l'apparition d'EIM. Ces indicateurs pourraient ainsi être utilisés pour le suivi des patients. Par ailleurs, ces informations pourraient être utilisées pour modéliser les pathologies et les mécanismes d'action des

médicaments en complétant les connaissances déjà disponibles chez le sujet adulte. Ces modèles pourraient également servir à affiner le suivi clinique et biologique des patients ;

- par l'évaluation à long terme des EIM en pédiatrie grâce à la réalisation d'études de gestion de risque post-AMM imposée par le nouveau règlement pédiatrique et impliquant un recueil systématique des EIM dans le cadre d'un protocole de recherche. Ces études vont être obligatoires pour les classes thérapeutiques pour lesquelles les essais cliniques nous indiquent un risque d'EIM à long terme ;
- en attendant et devant l'absence d'essais cliniques, il semble primordial de stimuler les cliniciens pour qu'ils rapportent systématiquement les EIM. Cette notification permettra d'identifier et d'étudier le rapport bénéfice/risque des médicaments. Une aide devrait être apportée aux services cliniques pour faciliter le recueil et l'interprétation de ces EIM. La publication systématique des cas ou des études rétrospectives, malgré leur limite méthodologique, est indispensable pour alerter et informer les soignants, limiter les erreurs, les prescriptions inutiles ou non indispensables lorsque le rapport bénéfice/risque est discutable.

Références

- [1] Jacqz-aigrain E, Rane A. Pharmacogenetics. In: Jacqz-aigrain E, Choonara I, editors. Paediatric Clinical Pharmacology. New York, London: Fontis Media; 2006. p. 161–76.
- [2] Lalande FR. Les essais cliniques chez l'enfant en France. IGAS 2003;126:111.
- [3] Ceci A, Felisi M, Catapano M, et al. Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:495–500.
- [4] Turner S, Nunn AJ, Fielding K, et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. Acta Paediatr 1999;88:965–8.
- [5] Boissel JP, Cucherat M, Nony P, et al. Modélisation numérique et simulation : nouvelles applications en pharmacologie. Therapie 2005;60:1–15.
- [6] Kassai B, Gueyffier F, Boissel JP, et al. Absolute benefit, number needed to treat and gain in life expectancy: which efficacy indices for measuring the treatment benefit? J Clin Epidemiol 2003;56:977–82.
- [7] Ojala R, Ala-Houhala M, Ahonen S, et al. Renal follow up of premature infants with and without perinatal indomethacin exposure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F28–F33.
- [8] Giudice PL, Dubourg L, Hadj-Aissa A, et al. Renal function of children exposed to cyclosporin in utero. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1575–9.
- [9] Spreux A, Baldin B, Chichmanian RM. La pharmacovigilance en pratique. Transfus Clin Biol 1999;6:254–9.

Table ronde : L'enfant adulte de demain (1) (SHIP, SFEDP, GPG)

La drépanocytose : de l'enfance à l'âge adulte Sickle cell disease: from childhood to adult age

R. Girot*, F. Lionnet

Service d'hématologie, hôpital Tenon, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Drépanocytose

Keywords: Sickle cell disease; Child

Les progrès faits au cours de ces 20 dernières années dans la prise en charge pédiatrique de la drépanocytose ont réduit considérablement la mortalité de cette maladie génétique avant 20 ans [1]. En 1994, la médiane d'espérance de vie des patients drépanocytaires américains approchait 50 ans [2]. En Ile-de-France, en 1996, la mortalité des enfants drépanocytaires était estimée à 0,29 % patient/année [3]. En d'autres termes, près de 95 % des patients drépanocytaires atteignent l'âge de 20 ans et la mortalité en âge pédiatrique est devenue un événement rare, voire exceptionnel.

1. L'âge du passage—Les méthodes

Réglementairement, la médecine pédiatrique ne peut admettre en hospitalisation des adolescents de plus de 15 ans et 3 mois, mais en règle générale, il existe une tolérance au-delà de cette limite pour les patients régulièrement suivis avant cet âge dans un site hospitalier. En pratique, le passage se fera entre 16 et 20 ans. Il dépend de la maturité psychologique et physique des patients. On tiendra compte, en particulier, du décalage de la puberté de 2 à 3 ans chez l'adolescent drépanocyttaire par rapport à la population normale, la taille finale n'étant souvent atteinte qu'au-delà de 17 ans.

Les patients devront bénéficier des liens qui ont été établis entre les médecins pédiatres et les médecins d'adultes pour effectuer le passage dans les meilleures conditions. Une

consultation commune des familles avec le médecin pédiatre et le médecin d'adultes est une méthode qui a fait ses preuves. Dans certains cas particuliers, les malades apprécient de pouvoir être suivis en milieu adulte par le médecin pédiatre qui les suit depuis l'enfance quand ce dernier possède la double compétence de la médecine des enfants et de la médecine des adultes pour la drépanocytose.

2. Nouvelle structure hospitalière, nouvelle équipe médicale, nouvelles interrogations

Les malades et leur famille connaissent bien les personnels composant les équipes médicales de consultation et d'hospitalisation et les services d'accueil des urgences. La présentation des structures et des personnels constituant la nouvelle équipe médicale est un moment important de l'accueil d'un jeune malade en milieu hospitalier adulte.

En milieu pédiatrique, la relation médicale comporte 3 catégories d'acteurs, le patient, la famille (généralement les parents) et le médecin. Lors du passage en milieu adulte, les parents accompagnent souvent le jeune adulte lors des premières consultations et, au bout de quelques mois, n'y assistent plus lorsqu'un lien de confiance s'est établi entre le malade et le nouveau médecin référent. La prise en charge des patients drépanocytaires est assurée essentiellement dans le cadre de consultations régulières. C'est au cours de ces consultations que sont analysées les complications de la maladie et décidés les traitements à entreprendre. C'est à l'occasion de ces entretiens que de nouvelles interrogations sont exprimées par les

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : robert.girot@tnn.ap-hop-paris.fr (R. Girot).

malades. Les aspects de la maladie les plus souvent abordés par les jeunes adultes sont les suivants.

2.1. La transmission génétique de la maladie et le conseil génétique

Il est souvent constaté que de nombreux adolescents et jeunes adultes n'ont pas vraiment compris la transmission génétique de la maladie qui a cependant été expliquée aux parents mais à un âge où les enfants ne pouvaient comprendre la teneur de l'entretien avec le pédiatre. Des informations précises sont à donner sur la nécessité de savoir le statut hémoglobinique du futur conjoint et sur le diagnostic prénatal avant tout projet de maternité ou de paternité.

2.2. La fertilité

La fertilité des femmes drépanocytaires est normale. La drépanocytose n'est pas en soi une contre-indication aux méthodes habituelles de contraception. Une consultation avec un gynécologue spécialisé dans la prise en charge des femmes drépanocytaires est conseillée avant tout projet de grossesse. On indiquera que l'hydroxyurée et les agents chélateurs du fer chez les malades polytransfusés sont déconseillés chez la femme drépanocytaire enceinte.

La fertilité des hommes drépanocytaires est souvent normale. Cependant, la drépanocytose a une influence défavorable sur la qualité de la spermatogenèse. L'hydroxyurée contribue également à l'hypofertilité, une information à donner clairement aux jeunes hommes avant de les soumettre à cette chimiothérapie.

2.3. L'expression clinique de la maladie drépanocytaire à l'âge adulte

La majorité des complications survenant chez l'enfant drépanocytaire sont aiguës mais curables et ne laissent pas de séquelles : anémie aiguë, crise vaso-occlusive douloureuse, infection, syndrome thoracique aigu... Ces mêmes complications continuent à s'observer à l'âge adulte. Cependant, de nouvelles complications généralement chroniques, souvent non curables, apparaissent à cet âge de la vie : ulcère de jambe, rétinopathie drépanocytaire, nécrose aseptique de han-

che, néphropathie, atteinte pulmonaire... C'est à l'occasion des bilans faits régulièrement chez les patients que ces complications sont dépistées et traitées. Les patients interrogent les médecins d'adultes sur les complications auxquelles ils sont éventuellement exposés. C'est le bon sens médical qui doit guider les réponses, tous les malades n'étant pas exposés à faire toutes les complications.

3. Nouvelles indications thérapeutiques adaptées à l'adulte jeune

La maladie drépanocytaire a un impact important sur la vie personnelle (douleurs, séquelles de complications chroniques), scolaire et universitaire, professionnelle, familiale et conjugale. Une information précise doit être donnée sur les méthodes thérapeutiques pouvant atténuer ou faire disparaître ces conséquences néfastes. Il s'agit essentiellement de l'hydroxyurée ou de la transfusion sanguine itérative faite en hôpital de jour. Chacun de ces traitements a ses effets favorables et ses complications. Ces traitements peuvent être proposés pour éviter toute absence pendant les années scolaires ou universitaires sanctionnées par un examen important ou pendant des périodes de stage ou d'embauche au début de la vie professionnelle.

4. Conclusion

Comme dans de nombreuses autres maladies génétiques, les progrès faits par la médecine pédiatrique conduisent la quasi-totalité des enfants drépanocytaires à être pris en charge dans une structure hospitalière adulte. La qualité de la continuité des soins dépend de la concertation entre les pédiatres et les médecins d'adultes.

Références

- [1] Girot R, Bégue P, Galactéros F. La drépanocytose. Paris: Ed John Libbey Eurotext; 2003 (336p).
- [2] Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994;330: 1639–44.
- [3] Thomas C, Lemerle S, Bernaudin F, et al. Drépanocytose : étude de la mortalité pédiatrique en Ile-de-France de 1985 à 1992. Arch Pediatr 1996; 3:445–51.

Table ronde : L'enfant adulte de demain (1) (SHIP, SFEDP, GPG)

Devenir à l'âge adulte du nouveau-né atteint de phénylcétonurie

Phenylketonuria, from neonatal screening to adulthood

V. Abadie

Service de pédiatrie générale, Assistance Publique-hôpitaux de Paris, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 27 mars 2007

Mots clés : Phénylcétonurie ; Dépistage néonatal

Keywords: Phenylketonuria; Neonatal screening

1. Historique

La phénylcétonurie est une cause de retard mental profond qui a disparu du paysage médical des pays développés grâce aux bénéfices du dépistage néonatal. La phénylcétonurie a une histoire exemplaire qui est mal connue des médecins non spécialistes, ce qui est dommage car son caractère pionnier a permis de nombreuses avancées dans le domaine de la santé de l'enfant. Aujourd'hui, la moitié des patients dépistés sont des adultes et doivent être pris en charge par nos collègues adultes qui découvrent grâce aux pédiatres des pathologies jusque-là inconnues.

Toutes les étapes de l'histoire de la phénylcétonurie (PCU) ont ouvert les portes d'un raisonnement médical et de procédures thérapeutiques aujourd'hui usuelles. Il est néanmoins intéressant de rappeler que ces étapes ont été, en leur temps, longues et le fait de personnes différentes dans des pays différents. C'est en 1934 que Fölling, en Norvège a été surpris par le fait que certains enfants atteints de retard mental profond avaient en commun la présence dans leurs urines d'un produit anormal. Plusieurs années ont été nécessaires pour identifier ce produit, l'acide phénylpyruvique qui a donné son nom initial à la maladie : l'idiotie phénylpyruvique. Il montra ensuite que ces enfants avaient des taux plasmatiques élevés de phénylalanine. Dix ans plus tard, en 1947, Jervis apporta l'explication de l'accumulation de phénylalanine par le bloc enzymatique de

son hydroxylation obligatoire en tyrosine, mécanisme d'accumulation désormais classique de nombreuses erreurs innées du métabolisme. La voie métabolique complète de l'hydroxydation de la phénylalanine a été ultérieurement décrite par des biochimistes américains (Kaufman 1976). C'est Bickel, qui dans les années 1950, s'est dit que la phénylalanine étant un acide aminé essentiel, il suffirait de l'exclure de l'alimentation pour réduire son accumulation plasmatique. De fait, les enfants PCU mis à un régime sans phénylalanine ont amélioré leurs symptômes neurologiques et pu faire quelques apprentissages. Il a également observé que plus les enfants étaient traités jeunes, meilleurs étaient leurs progrès. L'idée d'un traitement très précoce a alors surgi et c'est grâce à Robert Guthrie en 1961 qu'une technique de dosage simple, peu coûteuse de la phénylalanine dans le sang a permis d'envisager la notion de maladie dépistable, à savoir une maladie qui bénéficie d'un traitement efficace et pour laquelle il y a un intérêt à traiter les enfants avant l'apparition des symptômes. La technique de Guthrie, par son coût réduit, a permis sa diffusion, tout d'abord aux États-Unis puis en France, grâce à l'énergie de quelques-uns (Pr Frézal, Pr Briard) qui, avec l'aide des sociétés Evian, ont convaincu les personnels de maternité de l'intérêt d'effectuer ce test chez tous les nouveau-nés. Ce dépistage, qui n'a jamais été légiféré ni rendu obligatoire, s'est développé de façon tout à fait remarquable jusqu'en 1978 où son organisation nationale et régionale a été instituée grâce à la création de l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). C'est ainsi que tous les enfants atteints depuis la fin des années 1960 ont été traités et suivis pour la

Adresse e-mail : veronique.abadie@nck.aphp.fr (V. Abadie).

majorité jusqu'à ce jour (1/15 000, soit 60 nouveaux cas par an en France, soit une cohorte aujourd'hui d'environ 2400 patients de 0 à 40 ans).

2. Résultats

Une génération de patients normaux est issue de ce succès. Hormis les quelques cas (moins de 5 depuis 40 ans) d'enfants qui ont échappé au dépistage néonatal, aucun de ces patients n'est atteint du phénotype naturel de la maladie. L'exigence vis-à-vis des résultats du traitement de la PCU est aujourd'hui élevée. Nous avons généré des adultes sains dont nous voulons qu'ils aient une intégration socioprofessionnelle normale, un vécu normal, des fonctions cognitives et neuromotrices normales. Or, 3 facteurs interviennent dans l'état clinique des adultes : le principal est bien sûr la maladie elle-même donc la qualité du régime, mais aussi les effets d'un régime semi-élémentaire à long terme, et les effets psychologiques délétères de la contrainte du régime et de la chronicité d'une pathologie potentiellement grave.

Même si les cohortes de patients sont bien identifiées, les outils permettant aujourd'hui d'évaluer les facteurs impliqués dans l'état neurocognitif des adultes n'ont pas été envisagés de façon prospective. De fait, les seuls paramètres enregistrés systématiquement depuis la naissance sont les taux sériques de phénylalanine. Ni les interrogatoires diététiques, ni la surveillance biologique des micronutriments, ni l'analyse de l'état psychologique des enfants n'ont été effectués de façon homogène et prospective. Cela gêne la discussion concernant la question aujourd'hui non réglée : faut-il poursuivre à vie et avec quelle rigueur le régime des enfants phénylcétonuriques traités de la naissance à l'âge de 10 ans, dont on sait qu'ils ont des niveaux intellectuels normaux et que ceux-ci le resteront quelle que soit l'attitude médicale ultérieure ?

2.1. Quels sont les éléments du débat ?

Le principal effet pathogène connu de l'élévation des taux de phénylalanine était une entrave à la myélinisation cérébrale. Or, on sait que la myéline se développe dans le SNC principalement de 0 à 5 ans. Jusqu'aux années 1980, les enfants étaient traités 5 à 6 ans puis le régime était interrompu. Quelques années plus tard, cette stratégie a été remise en cause devant la constatation de dégradation des QI de certains enfants après arrêt du régime. Des études anglaises ont alors montré que les QI étaient proportionnels aux taux de phénylalanine des 2 années précédentes et ce, jusqu'à l'âge de 8 à 10 ans [1]. Même si une étude française a montré que 5 ans de régime aboutissent à un QI stable jusqu'à l'âge adulte, le taux de redoublement scolaire des enfants traités plus longtemps est moindre [2]. Enfin, des études allemandes ont montré que les enfants traités strictement pendant 10 ans, avaient un niveau intellectuel et socioprofessionnel normal [3]. La durée du régime strict est donc désormais pour toutes les équipes de 10 ans.

2.2. Mais au-delà ?

Quels sont nos outils d'évaluation de l'intelligence ? La mesure du quotient intellectuel (QI) par les échelles de Wechsler (WISC, WAIS) en est le gold standard. Mais on en connaît les limites : le QI est une note globale, calculée à partir de 10 à 12 scores, qui masque les différentes compétences testées par ces différentes épreuves. Or, l'intelligence normale est une intelligence harmonieuse. La seconde méthode pour évaluer le niveau intellectuel d'une population d'adultes est d'analyser son niveau socioprofessionnel. Mais là peut interférer une composante psychique secondaire au fait de vivre avec une maladie chronique héréditaire (inhibition, manque de confiance en soi...). On peut encore évaluer une population adulte à risque neurocognitif par des échelles de comportement, mais là encore, la composante psychique liée au fait même d'être porteur d'une maladie chronique génétique existe chez certains. Plusieurs études montrent de minimes différences entre les populations d'adultes PCU et la population générale [4]. On s'est également intéressé aux conséquences neurophysiologiques des taux élevés de phénylalanine par la réalisation chez les patients de tests évaluant la vitesse de processing cérébral, méthode que l'on peut qualifier d'objective et qui ont été un fort argument pour la poursuite du régime au-delà de l'âge de 10 ans. En effet, il a été montré qu'à l'instant t , la vitesse de processing cérébral était corrélée au taux de phénylalanine, mais les analyses de corrélation plus fines ont montré que les anomalies de ces vitesses de processing étaient également liées à l'âge de l'enfant et à la qualité de son régime antérieur. Burgard et al. ont montré que l'effet de la phénylalanine circulante sur les vitesses de processing s'amenuisait avec l'âge [5]. Cela évoque l'idée d'une habitude du cerveau à un taux de phénylalanine élevé. Ces finesses tiennent au fait que dans la physiopathologie de la maladie : il existe certes un effet direct sur la myélinisation cérébrale, mais également un effet de déséquilibre des neuromédiateurs (sérotonine et dopamine) par la présence d'une phénylalanine élevée dans le sang circulant.

Même si la PCU est une maladie monogénique, il existe une tolérance individuelle à des taux sériques élevés de la phénylalanine probablement liée à des gènes indépendants de la phénylalanine hydroxylase tels que ceux impliqués dans le transport sang-cerveau des acides aminés. De grands espoirs ont donc été fondés sur le dosage intracérébral de phénylalanine qui est possible par spectro-IRM. Ces travaux ont montré que certains enfants avaient manifestement une barrière cérébrale protectrice et qu'à taux de phénylalanine circulant équivalent, certains avaient des taux intracérébraux fort différents et corrélés à leur niveau mental. Mais ces cas sont rares et pour la majorité des patients, le transport intracérébral de phénylalanine est homogène. Les travaux basés sur la spectro-IRM n'ont donc pas permis d'effectuer une corrélation entre taux de phénylalanine intracérébral et niveau cognitif des patients. Une fois encore, c'est la qualité du traitement pendant les 10 premières années qui est le facteur prédictif le plus fort. Enfin, le débat est compliqué par le fait que nos outils permettant d'évaluer l'effet délétère d'un régime semi-élémentaire sont

pauvres. Il est constaté chez de nombreux enfants phénylcétonuriques une carence en fer, des taux de lipides circulant bas, une fréquente carence en carnitine, en sélénium sans que les effets de ces microdéficits puissent être identifiés. De surcroît, il ne faut pas nier les implications économiques de la poursuite à vie du régime et donc des firmes concernées dans de nombreuses réflexions et projets de recherche. Enfin, a-t-on posé la question aux patients de savoir s'ils préféreraient avoir quelques msec de vitesse de processing cérébral en moins, voire quelques points de QI en moins, et une contrainte sociale nettement allégée par le fait de pouvoir partager des repas avec leurs proches ?

Le consensus international a du mal à se faire. L'ensemble des équipes est d'accord pour dire que le régime doit être strictement suivi jusqu'à l'âge de 10 ans (taux inférieur à 6 mg). Pour les années collège et jusqu'à l'adolescence, période où à la fois quelques synapses continuent de se construire et où les enjeux d'apprentissage sont majeurs, les taux ne doivent pas dépasser 15 mg. Chez l'adulte bien traité pendant l'enfance, il y a tout lieu de penser qu'un relâchement plus franc du régime est possible et que chaque adulte doit être en mesure de faire son choix en fonction à la fois de son vécu vis-à-vis du relâchement (culpabilité ou au contraire sentiment de liberté retrouvée) et des éléments objectifs de concentration intellectuelle objectivée par des tests neurocognitifs faits à taux élevés et à taux bas [6,7]. En tout état de cause, les effets centraux de la phénylalanine chez un adulte bien traité pendant l'enfance sont réversibles, ce qui rend la discussion somme toute plus légère.

3. La génération suivante

L'aventure de la phénylcétonurie a également été celle du problème de la deuxième génération. Là encore, elle a été un modèle pionnier d'un phénomène prévisible mais non prévu, à savoir le caractère extrêmement tératogène de la phénylalanine. Il a fallu attendre le milieu des années 1980 et l'observation de l'embryopathie phénylcétonurique pour réaliser que les méfaits potentiels sur la deuxième génération devenaient susceptibles d'annuler le succès du dépistage [8]. L'embryopathie phénylcétonurique est un problème grave. On sait désormais qu'avec des taux élevés bien tolérés chez l'adulte, ces femmes sont susceptibles de faire des fausses couches ou de donner naissance à des enfants malformés, hypotrophes, et avec un retard mental. Les médecins responsables de ces patientes se sont

donc trouvés face au problème de l'information dans la mesure où un grand nombre de filles avaient été perdues de vue suite au relâchement précoce du régime au moins pour celles nées dans les premières années. Par ailleurs, un certain nombre de femmes, non dépistées car pas nées en France, sont porteuses de forme modérée de phénylcétonurie. Leur niveau intellectuel est difficile à juger du fait de leur appartenance à des milieux immigrés. Ces femmes peuvent potentiellement donner naissance à plusieurs enfants successifs atteints d'embryopathie sans que le diagnostic soit fait.

4. Conclusion

Le bilan de cette aventure (40 ans) est donc formidablement positif, mais il ne doit pas nier différents problèmes persistants : coût des traitements, absence de dépistage dans les pays en voie de développement, risque d'embryopathie phénylcétonurique, contrainte sociale du régime permettant de souhaiter des alternatives thérapeutiques, impact psychologique d'élever un enfant pour lequel la nourriture est un potentiel poison avec le stress qui en résulte chez une mère dont l'autorité et la présence sont les garants de la prévention d'un retard mental.

Références

- [1] Smith I, Lobascher ME, Stevenson JE, et al. Effect of stopping low-phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonuria. *BMJ* 1978;2:723–6.
- [2] Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al. Neonatal screening and long-term follow-up of phenylketonuria: the French database. *Early Hum Dev* 2001; 65:149–58.
- [3] Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159:S70–3.
- [4] Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, et al. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2007;30:29–34.
- [5] Burgard P, Rey F, Rupp A, et al. Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet. Results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatr Res* 1997;41:368–74.
- [6] Abadie V, Berthelot J, Feillet F, et al. Consensus national sur la prise en charge des enfants dépistés avec une phénylcétonurie. *Arch Pediatr* 2005; 12:594–601.
- [7] Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, et al. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Dis Child* 2007;92:213–8.
- [8] Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *N Engl J Med* 1980;303:1202–8.

Table ronde : Effets indésirables à long terme des médicaments pris chez l'enfant (GEM)

Possible effet à long terme de l'exposition in utero aux antirétroviraux ?

Possible long-term effect of in utero antiretroviral exposure?

S. Blanche

Unité d'immunologie hématologie pédiatrique, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : VIH ; Génotoxicité ; Analogue nucléosidique ; Grossesse

Keywords: HIV; Genotoxicity; Nucleosides, drug therapy; Pregnancy

La démonstration de l'efficacité des antirétroviraux sur le risque de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant date de 1994 [1]. Basée initialement sur l'emploi en monothérapie du premier analogue nucléosidique disponible, la zidovudine (AZT, Rétrovir[®]) durant le dernier trimestre de la grossesse, l'accouchement et durant 6 semaines chez l'enfant, la prescription repose désormais sur l'emploi de multithérapies composées de différentes molécules des 4 classes d'antirétroviraux disponibles [2]. L'efficacité de ces traitements est remarquable puisque la transmission du virus de la mère à l'enfant est désormais quasi nulle, sous réserve que la mère ait été dépistée suffisamment tôt, bien prise en charge, et qu'elle ait correctement pris son traitement. La principale préoccupation sur la tolérance à long terme de ces traitements durant la grossesse vient de la possible génotoxicité de la classe des analogues nucléosidiques puisque tous ont — à des degrés divers — des interactions avec l'ADN humain qu'il s'agisse de l'ADN nucléaire ou de l'ADN mitochondrial [3].

1. Interaction avec l'ADN nucléaire après exposition in utero

Chez l'animal mais aussi chez l'homme, l'exposition in utero à la zidovudine est susceptible d'induire une série d'anomalies chromosomiques secondaires à l'intégration des analogues nucléosidiques dans l'ADN [4]. Chez la souris,

cette intégration peut être mesurée dans différents organes. Elle est associée à des anomalies cytogénétiques telles qu'un taux plus élevé de mutations sur certains gènes, raccourcissement de la taille des télomères, formation de micronoyaux. Dans un des modèles, ces anomalies sont associées à un risque significatif de cancer chez les animaux exposés in utero. Chez le singe exposé in utero à des doses équivalentes à celles de la femme enceinte, l'incorporation de l'ADN est constatée dans différents organes. Le raccourcissement des télomères est observé en cas d'exposition à l'association zidovudine-lamivudine mais pas avec la zidovudine seule.

Chez l'enfant exposé à la zidovudine, le même niveau d'incorporation dans l'ADN nucléaire est observé. Les conséquences cytogénétiques de cette intégration restent à évaluer. Il n'y a pas de raccourcissement des télomères dans les cellules mononuclées sanguines après exposition à la zidovudine en monothérapie, mais les autres tissus et l'effet d'une association à la lamivudine n'ont pas été évalués. Un taux plus élevé de mutations est constaté sur certains gènes. Récemment des anomalies significatives de répartition de l'hétérochromatine et une fréquence plus élevée de micronoyaux ont été mises en évidence chez l'enfant exposé. Les conséquences cliniques de cette génotoxicité ne sont pas connues mais restent à évaluer sur le long terme. Le risque de cancer notamment n'a pas été évalué avec suffisamment de recul et sur un échantillon d'enfants suffisant à ce jour. Il est possible, mais non prouvé que l'inhibition modeste mais durable de 3 des 4 lignées de l'hématopoïèse (polynucléaires, lymphocytes, plaquettes) [5], retrouvée désormais dans les différentes cohortes soit en rap-

Adresse e-mail : blanche@necker.fr (S. Blanche).

port avec une génotoxicité sur la cellule souche hématopoïétique. L'essentiel des données disponibles est basé sur l'usage de la zidovudine éventuellement associée à la lamivudine. Aucune donnée n'est disponible pour les autres analogues nucléosidiques.

2. Interaction avec l'ADN mitochondrial après exposition in utero

Cette interaction dont la conséquence clinique est bien établie dans les traitements de longue durée concerne aussi l'exposition in utero [6]. Chez le singe exposé in utero à la zidovudine, des anomalies ultrastructurales de la mitochondrie sont identifiées dans plusieurs organes. Parallèlement, des anomalies moléculaires sont identifiées sur l'ADN mitochondrial tel qu'intégration de la zidovudine, réduction de la quantité d'ADN mitochondrial, accélération du processus de dégradation, dysfonction enzymatique de la chaîne respiratoire. Si la réalité de cette souffrance mitochondriale multi-organe en période périnatale ne peut être mise en doute, sa réversibilité et son éventuelle traduction clinique restent encore spéculatives. Chez l'enfant, une déplétion de l'ADN mitochondrial dans les cellules mononuclées sanguines est constatée à la naissance et après 1 an dans 1 des 3 études disponibles. Des anomalies ultrastructurales mitochondriales ont été constatées dans les cellules endothéliales du cordon ombilical d'enfants exposés à la combinaison zidovudine–lamivudine. Sur le plan clinique, une hyperlactatémie significative est observée chez environ 1/3 des enfants exposés durant la période de traitement post-natal. Cette hyperlactatémie est parfois symptomatique associée à un état d'acidose lactique, mais le plus souvent asymptomatique. Elle est rapidement réversible à l'arrêt du traitement, mais peut persister plusieurs mois. Elle est isolée ou associée à d'autres perturbations biologiques telles qu'élévation des LDH, CPK, transaminases, lipase. Les conséquences à long terme de cette hyperlactatémie ne sont pas connues. La recherche de symptômes cliniques d'une éventuelle dysfonction mitochondriale persistante a été effectuée de façon exhaustive dans la cohorte française après plusieurs observations faites au sein de l'essai de tolérance de la combinaison zidovudine–lamivudine durant la grossesse. Ce *screening* a permis d'établir que 0,3 à 1 % des enfants exposés à la zidovudine et/ou à l'association zidovudine–lamivudine présente une symptomatologie clinique, biologique, radiologique compatible avec une dysfonction mitochondriale persistante. L'essentiel de la symptomatologie est neurologique (hypertonie, retard cognitif, convulsions, troubles du comportement). L'évolution à long terme de ces symptômes est inconnue. Le risque est plus important après exposition à l'association zidovudine–lamivudine qu'avec la zidovudine seule. La durée de

traitement n'est pas significativement liée à la survenue de ces troubles. D'autres observations similaires ont été faites dans la cohorte française depuis cette analyse. Les autres cohortes menées dans les pays industrialisés n'ont pas contredit ces observations de façon argumentée. La ou les causes de cette toxicité mitochondriale durable reste à établir. Une susceptibilité individuelle par l'intermédiaire d'un polymorphisme de gènes liés aux fonctions mitochondriales ou de pharmacologie des analogues nucléosidiques reste une hypothèse à explorer. Aucune donnée n'est disponible quant au risque de dysfonction mitochondriale persistante après exposition à d'autres analogues nucléosidiques.

3. Conclusion

Les anomalies biologiques décrites ici doivent être replacées dans le contexte d'une extraordinaire efficacité sur la prévention d'une infection au potentiel léthal. En outre, leurs traductions cliniques restent incertaines excepté pour le petit nombre d'enfants ayant développé des troubles neurologiques associés à une dysfonction mitochondriale persistante. Ces perturbations justifient certainement une attention particulière aux symptômes inexplicables qui pourraient être observés chez ces enfants. L'analyse n'en est pas aisée sur le plan méthodologique et repose sur la vigilance, la curiosité et la propension à déclarer aux réseaux de pharmacovigilance ou au sein des cohortes épidémiologiques les événements cliniques que présentent ces enfants. L'évaluation comparative des différentes molécules doit se poursuivre afin de disposer à terme d'une prophylaxie aussi efficace et dépourvue de toute toxicité fœtale, même purement biologique.

Références

- [1] Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, et al. Mother-to-child transmission of HIV-: timing and implications for prevention. *Lancet Infect Dis* 2006;6: 726–32.
- [2] Recommandations du groupe d'experts. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Flammarion Médecine-Sciences.
- [3] Wutzler P, Thust R. Genetic risks of antiviral nucleoside analogues—a survey. *Antiviral Res* 2001;49:55–74.
- [4] Poirier MC, Olivero OA, Walker DM, et al. Perinatal genotoxicity and carcinogenicity of antiretroviral nucleoside analog drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199:151–61.
- [5] Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyau C, et al., Enquête périnatale française Study Group. Perinatal antiretroviral treatment and hemato-poiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 2003;17:2053–61.
- [6] Blanche S, Tardieu M, Benhammou V, et al. Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues. *AIDS* 2006;20: 1685–90.

Table ronde : Effets indésirables à long terme des médicaments pris chez l'enfant (GEM)

Effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse

Late effects of cancer chemotherapy in children

F. Doz

Département pédiatrie oncologie, faculté de médecine, Paris-V René-Descartes, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Cancer ; Effets secondaires des médicaments

Keywords : Cancer; Drugs; adverse effects; Child

Même si les cancers de l'enfant représentent aujourd'hui encore la première cause de maladie mortelle entre l'âge de 1 et 15 ans, les progrès thérapeutiques ont été tels qu'aujourd'hui environ 75 % des enfants guérissent. Les objectifs actuels de la cancérologie pédiatrique sont donc non seulement d'augmenter encore le pourcentage de guérison et l'efficacité des traitements mais également de réduire les effets secondaires iatrogènes, en particulier à long terme. La chimiothérapie anticancéreuse joue un rôle majeur dans la guérison de bien des cancers de l'enfant. Ses complications à long terme doivent être reconnues afin de proposer le suivi optimal des patients y compris à l'âge adulte [1] et de développer des stratégies thérapeutiques nouvelles tentant de diminuer les effets secondaires tardifs.

Parmi les effets secondaires à long terme de la chimiothérapie, on peut distinguer schématiquement les toxicités d'organes et les toxicités sur l'ADN (mutagenèse et troubles de la fertilité). Il est d'emblée important de retenir que, pour chaque médicament ayant une toxicité à long terme, c'est la dose cumulative de ce médicament reçu pendant le traitement du cancer qui est corrélée au risque de survenue d'effets secondaires tardifs. De plus, des toxicités cumulatives iatrogènes (médicamenteuses, chirurgicales, radiothérapeutiques) peuvent s'ajouter les unes aux autres et potentialiser le risque de séquelles. Enfin, la maladie elle-même peut entraîner, au moment des manifestations initiales ou de rechute, des dysfonctionnements

d'organes également susceptibles de jouer un rôle dans les séquelles tardives lorsque le patient est devenu adulte.

1. Toxicités d'organe

1.1. Le cœur

Les complications cardiaques de la chimiothérapie par anthracyclines sont aujourd'hui bien connues [2], clairement liées aux doses cumulatives de cette classe de médicaments, potentialisées par l'irradiation médiastinale et possiblement les fortes doses de cyclophosphamide. Les stratégies de prévention validées comprennent avant tout la diminution des doses totales cumulatives d'anthracyclines, l'administration en perfusion prolongée de quatre à six heures plutôt qu'en bolus, et la prise en compte d'éventuelles altérations myocardiques infracliniques détectées pendant la surveillance échocardiographique sous traitement. La prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines par le deszaroxane n'a pas été démontrée comme efficace chez l'enfant alors que ce médicament rajoute un risque mutagène aux traitements anti-cancéreux proprement dits.

1.2. Le rein

De très nombreux médicaments anticancéreux sont néphrotoxiques, exposant aux risques de tubulopathie et/ou d'insuffisance rénale secondaire. Les médicaments les plus incriminés pour ce type de risque sont l'ifosfamide et le cisplatine, là

Adresse e-mail : francois.doz@curie.net (F. Doz).

encore sous forme de toxicités cumulatives [3]. Ce risque est potentialisé par d'autres agressions néphrotoxiques : utilisation combinée de cisplatine et d'ifosfamide, diminution du capital néphronique par néphrectomie partielle ou complète ou irradiation rénale, antécédents d'obstacles sur les voies excrétrices urinaires liés à la maladie cancéreuse elle-même au moment du diagnostic ou d'une récurrence, autres traitements néphrotoxiques, en particulier anti-infectieux. La surveillance clinique et biologique à la recherche d'atteintes glomérulaire et tubulaire pendant ces traitements est donc essentielle pour réaliser d'éventuelles adaptations thérapeutiques si des signes de toxicité apparaissent.

1.3. Le poumon

La toxicité pulmonaire tardive est relativement rare et principalement liée à l'utilisation de nitrosourées, de bléomycine et du busulfan. Ce risque cumulatif est potentialisé également par l'irradiation pulmonaire et/ou médiastinale mais aussi par des troubles de la statique rachidienne, qui peuvent eux-mêmes être consécutifs à la maladie cancéreuse ou ses traitements.

1.4. Organes sensoriels

La plus fréquente des atteintes sensorielles liées à la chimiothérapie concerne l'audition principalement liée aux dérivés du platine : cisplatine surtout mais également carboplatine à doses cumulatives élevées [4]. Ce risque est potentialisé par l'irradiation du système nerveux central lorsque le volume irradié comprend les conduits auditifs internes. La surveillance audiométrique pendant le traitement peut permettre de détecter une atteinte auditive précoce sur les fréquences les plus aiguës : la détection de telles anomalies doit faire discuter une adaptation du traitement pour minimiser le risque de toxicité au long terme.

1.5. Système nerveux périphérique

Les toxicités neurologiques périphériques tardives sont rares en oncologie pédiatrique, liées aux agents vinca-alcaloïde et aux dérivés du platine. Elles se démasquent le plus souvent pendant le traitement et, lorsque les signes sensitivomoteurs sont importants, ils doivent faire rechercher une neuropathie constitutionnelle sous-jacente, décompensée précocement du fait de ces traitements anticancéreux. L'interrogatoire systématique sur les antécédents familiaux doit faire discuter le risque potentiel de tels traitements dans un contexte à risque génétique de neuropathie.

1.6. Système nerveux central

Les toxicités neurologiques centrales tardives des agents de chimiothérapie sont souvent difficiles à analyser en raison du contexte multifactoriel prédisposant aux séquelles en neuro-oncologie : hypertension intracrânienne ayant parfois évolué longtemps avant le diagnostic, hydrocéphalie (au

moment du diagnostic, lors de récurrence ou lors d'accidents hydrauliques liés à des problèmes de dérivations), signes neurologiques en rapport avec la localisation tumorale et rôle majeur de l'irradiation cérébrale (source de séquelles elles-mêmes variables en fonction du volume irradié, de la dose administrée et de l'âge de l'enfant lors du traitement). Toutefois le rôle des agents cytotoxiques eux-mêmes ne doit pas être négligé dans la constitution de séquelles neurologiques tardives. Des anomalies d'imagerie cérébrale sont d'ailleurs classiquement observées tardivement après méthotrexate ou busulfan. Des tableaux neurologiques séquellaires peuvent être également observés après neurotoxicité aiguë de certains médicaments quoique assez rarement (thrombose du sinus longitudinal sous asparaginase, atteintes cérébelleuses liées à l'aracytine, séquelles d'encéphalopathies aiguës liées à l'ifosfamide).

1.7. Autres toxicités

Des conséquences nutritionnelles et métaboliques tardives de la chimiothérapie, souvent associée à la corticothérapie prolongée, peuvent également jouer un rôle dans l'obésité persistante [5] et les anomalies de minéralisation squelettique observées à distance des traitements.

2. Toxicités tardives sur l'ADN

2.1. Fertilité

Les retentissements de la chimiothérapie sur la fertilité sont variables selon la classe des médicaments, les doses cumulatives, le sexe, l'âge au moment de l'administration et les facteurs de risques associés (combinaison de médicaments gonadotoxiques, association à une irradiation en particulier pelvienne). Les agents les plus fréquemment incriminés dans cette toxicité sont les alkylants (en particulier lorsqu'ils sont utilisés à très hautes doses) et les dérivés du platine. Proposer une cryopréservation de sperme aux garçons pubères devant recevoir une chimiothérapie est devenu aujourd'hui un standard thérapeutique. En revanche, les tentatives de préservation de la fertilité ultérieure par congélation de fragments gonadiques restent, aujourd'hui, des stratégies thérapeutiques expérimentales à valider prospectivement [6].

Outre les fonctions exocrines gonadiques, certaines chimiothérapies peuvent également affecter les fonctions endocrines des gonades, en particulier chez la fille avec un risque de castration ou de ménopause précoce voire très précoce.

2.2. Deuxième cancer

Le risque de deuxième cancer est lié aux agents utilisés, à leurs combinaisons, à leurs doses cumulatives, aux traitements associés (en particulier deuxième cancer en champ d'irradiation), et aux éventuels terrains prédisposant. Les médicaments plus particulièrement impliqués dans le risque de deuxième cancer sont les agents alkylants, les dérivés du platine et l'étoposide. Parmi les seconds cancers, les leucémies secondaires

res sont clairement liées aux chimiothérapies elles-mêmes. En revanche, les autres cancers secondaires surviennent pour la plupart en territoire irradié et le risque de leur survenue est sans doute potentialisé par les chimiothérapies associées [7].

3. Conclusion

L'annonce du risque des effets indésirables à long terme de la chimiothérapie chez l'enfant est particulièrement complexe. Les informations délivrées initialement, en tous cas aux parents, concernant ces complications tardives doivent toujours être reprises au fur et à mesure du traitement puis du suivi de l'enfant. Les informations doivent être également apportées graduellement aux patients eux-mêmes lors de leur suivi et dans tous les cas certainement avant le passage à l'âge adulte. Certaines annonces sont rendues concrètes par les stratégies qui permettent d'emblée de diminuer le risque : c'est le cas de la proposition de cryopréservation de sperme avant toute chimiothérapie pour préservation de fertilité chez le garçon pubère. D'autres annonces sont également rendues facilement accessibles par les explicitations des indications d'explorations complémentaires de suivi (échographie cardiaque, explorations de la fonction rénale, EFR...). L'annonce des risques rares et tardifs pour lesquels il n'y a pas de mesures de prévention ni de dépistage est certainement plus délicate mais reste une nécessité. Cette annonce doit être réalisée sans violence ni trahison :

il faut bien entendu éviter d'accabler les parents ou les grands enfants avec les informations sur ces risques ; toutefois la relation de confiance et l'alliance thérapeutique doivent permettre une information complète et graduelle, adaptée à l'âge et au recul évolutif.

Références

- [1] Bathia S, Meadows AT. Long-term follow-up of childhood cancer survivors: future directions for clinical care and research. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:119–21.
- [2] van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, et al. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2006;42:3191–8.
- [3] Langer T, Stohr W, Bielack S, et al. Late effects surveillance system for sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:373–9.
- [4] Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol* 2006;23:8588–96.
- [5] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;7:1359–65.
- [6] Meadows AT. Pediatric cancer survivorship: research and clinical care. *J Clin Oncol* 2006;24:5160–5.
- [7] Haddy N, Le Deley MC, Samand A, et al. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood. *Eur J Cancer* 2006;42:2757–64.

Table ronde : Effets indésirables à long terme des médicaments pris chez l'enfant (GEM)

Tolérance à long terme des traitements par l'hormone de croissance recombinante

Long-term safety of recombinant growth hormone

J.-C. Carel*, J. Coste

Service d'endocrinologie diabétologie pédiatrique et Inserm U690, hôpital Robert-Debré, APHP, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France

Reçu le 3 avril 2007 ; accepté le 4 avril 2007

Disponible sur internet le 24 avril 2007

Mots clés : Hormone de croissance ; Effets indésirables

Keywords : Growth hormone; Cancer, tolerance; Adverse effects

Les indications des traitements par l'hormone de croissance (HC) ont progressivement évolué de la substitution des formes sévères de déficit en HC vers la prise en charge pharmacologique d'un nombre croissant de petites tailles sans déficit avéré de la sécrétion hypophysaire. La substitution hormonale du déficit en HC recouvre elle-même des situations très hétérogènes, allant du déficit hypophysaire sévère à des petites tailles sélectionnées par les tests de stimulation pharmacologique de l'HC. La prescription d'HC, produit coûteux, est encadrée par des autorisations de mise sur le marché françaises ou européennes et des fiches d'intérêt thérapeutique correspondant aux conditions de prise en charge par l'assurance maladie.

Dans ce contexte, d'un spectre d'indications croissantes, la sécurité à moyen et long terme de ces traitements est particulièrement importante. Le précédent de transmission de maladies à prion par l'HC extractive a conduit les médecins et l'industrie pharmaceutique à renforcer la pharmacovigilance autour de l'HC recombinante. On dispose donc de données particulièrement abondantes sur le profil de tolérance pendant le traitement et le profil de tolérance est globalement considéré comme favorable. Une conférence de consensus a été publiée sur cette question [1]. Cependant, ces données ne répondent pas à la question importante de la tolérance à long terme. Nous passerons en revue les principaux points à surveiller pen-

dant le traitement et ferons le point sur les connaissances et les études en cours sur la tolérance à long terme.

1. Tolérance à moyen terme (pendant le traitement)

1.1. Diabète et intolérance au glucose

L'augmentation de l'insuline plasmatique sous traitement par l'HC a été bien documentée. L'étude épidémiologique du KIGS a montré une incidence de diabète de type 2 de 1 cas pour 2900 années de traitement, 6 fois augmentée par rapport à la population générale [2]. Cette augmentation semble porter particulièrement sur les groupes à risques (syndrome de Turner, patients obèses). L'incidence de diabète de type 1 n'est pas augmentée. En pratique, il est recommandé d'évaluer la tolérance au glucose au minimum par une mesure de la glycémie et de l'HbA1c avant traitement et de surveiller de façon semestrielle puis annuelle le métabolisme glucidique. Il n'y a pas de consensus sur les modalités de surveillance (glycémie, insuliniémie, HGPO...).

1.2. Hypertension intracrânienne bénigne

Elle correspond à la rétention hydrosodée induite par la mise en route du traitement et s'observe de façon nette chez environ 1/1000 enfants traités par HC [1,3]. Elle se manifeste par des céphalées, et par un œdème papillaire au fond d'œil.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : carel@rdeb.inserm.fr (J.-C. Carel).

Elle impose l'arrêt du traitement qui peut ensuite être repris à doses très progressivement croissantes.

1.3. Complications orthopédiques

L'HC augmente modérément le risque d'épiphysiolyse des têtes fémorales ou d'aggravation de scoliozes. Cela est particulièrement net dans les groupes à risque (syndrome de Turner, syndrome de Prader-Willi) et justifie une information et une surveillance clinique orientée.

1.4. Otites moyennes

Le traitement par l'HC s'accompagne d'une fréquence accrue (doublement) des otites moyennes dans le syndrome de Turner [4]. Vu la sévérité des otites dans ce syndrome et leur caractère délétère sur la qualité de vie, la surveillance ORL doit être rigoureuse.

1.5. Mort subite et syndrome de Prader-Willi

Des morts subites ont été rapportées chez une vingtaine de patients traités par l'HC [5]. Dans environ la moitié des cas, le décès est survenu moins de 6 mois après le début du traitement. La causalité est loin d'être établie, du fait d'une augmentation du risque de décès dans le syndrome de Prader-Willi. Des facteurs de risque comme une obésité massive, des troubles respiratoires pendant le sommeil, une infection bronchopulmonaire ont été discutés mais non validés. Il est néanmoins recommandé de réaliser une polysomnographie et d'évaluer le bénéfice–risque au niveau individuel avant d'envisager le traitement.

2. Risque tumoral et traitement par l'hormone de croissance

2.1. Récurrence tumorale

L'utilisation d'une hormone augmentant la prolifération cellulaire dans un contexte de cancer pose le problème du risque au moins théorique d'augmentation des récurrences tumorales. En l'absence d'étude prospective, il est difficile de répondre de façon définitive à cette question. Les suivis longitudinaux de grandes cohortes d'enfants ayant eu un cancer et traités par l'HC ont donné des indications extrêmement rassurantes sur le risque de récurrence tumorale ou l'utilisation de l'HC dans les situations à risque comme la neurofibromatose de type 1 [6–8]. Il reste néanmoins logique de réserver le traitement en cas de tumeur évolutive. Après chirurgie d'un craniopharyngiome par exemple, la plupart des équipes observent l'évolution pendant environ 6 mois avant d'envisager le traitement.

2.2. Risque de second cancer

Chez les enfants traités pour séquelles de cancer, le risque de second cancer, en particulier méningiome est accru par rap-

port à un groupe non traité [7,9]. Dans l'étude américaine « Childhood Cancer Survivor Study », 14 108 enfants dont 361 traités par l'hormone de croissance ont été suivis après un diagnostic initial de cancer entre 1970 et 1986. Le risque de second cancer était augmenté chez les enfants traités par l'HC, après ajustement sur les covariables disponibles (incidence relative 2,15, IC : 95 % 1,3–3,5 ; $p < 0,002$). Sur les 361 enfants traités par l'HC, 20 ont développé une seconde tumeur solide, dont 9 un méningiome. Le risque relatif semble diminuer avec le temps, essentiellement du fait d'une augmentation du risque à long terme dans le groupe non traité par l'HC. Des biais sont possibles pour expliquer ces observations, en particulier une meilleure surveillance des enfants préalablement traités par l'HC. Les enfants traités par l'HC dans ce contexte sont souvent sévèrement déficitaires et le bénéfice est chez eux largement démontré, tant en termes de taille qu'en termes de qualité de vie, d'effets métaboliques et de composition corporelle. Il est donc important de connaître ces données et de les intégrer dans l'analyse du bénéfice–risque du traitement par l'HC dans le contexte de cancer.

2.3. Risque de cancer de novo

Contrairement aux événements indésirables survenant sous traitement pour lesquels on dispose de beaucoup de données, il y a peu de données sur la tolérance à long terme des traitements par HC. Un faisceau de constatation amène à questionner le risque de cancer de novo après traitement par l'HC. Une équipe anglaise a observé une augmentation du risque de cancer en particulier colique chez les adultes traités dans l'enfance par de l'HC extractive [10]. En 2002, une étude de cohorte réalisée au Royaume-Uni a examiné la morbidité et la mortalité à long terme chez 1848 patients traités au préalable par l'HC extractive. Une augmentation de l'incidence de la mortalité par cancer colorectal (*standardized mortality rate*, SMR 14,9, 95 % CI 1,8–53,9) et par maladie de Hodgkin (SMR 15,3, 95 % CI 1,9–55,2) a été relevée. Le nombre d'événements était faible expliquant les intervalles de confiance très larges.

Par ailleurs, l'axe GH–IGF-I semble être impliqué dans la tumorigénèse. Dans l'acromégalie, une situation où les taux d'HC sont chroniquement augmentés, le risque de tumeurs colorectales bénignes et malignes est augmenté. Dans une méta-analyse récente, le risque relatif était de 2,1 (95 % CI 1,3–3,1) [11]. Dans une autre étude réalisée en Suède et au Danemark, l'incidence relative (SIR) était de 1,5 pour les cancers en général (95 % CI 1,3–1,8), 2,1 pour les cancers digestifs (95 % CI 1,6–2,7), et en particulier du grêle (SIR 6,0, 95 % CI 1,2–17,4), côlon (SIR 2,6, 95 % CI 1,6–3,8), et rectum (SIR 2,5, 95 % CI 1,3–4,2). Les risques étaient également élevés pour le cerveau (SIR 2,7, 95 % CI 1,2–5,0), la thyroïde (SIR = 3,7, 95 % CI 1,8–10,9), les reins (SIR 3,2, 95 % CI 1,6–5,5), et les os (SIR 13,8, 95 % CI 1,7–50,0). D'autres études ont montré que chez les patients acromégales, le risque de tumeur colorectale est lié aux taux de GH et d'IGF-I [12]. De même, le risque de récurrence des polypes colorectaux chez les patients acromégales est augmenté [13,14] et lié aux taux d'IGF-I dans certaines études [13].

Par ailleurs, une littérature très importante est dévolue à l'analyse de l'influence des taux d'IGF-I sur le risque de cancer dans la population générale. Une méta-analyse a résumé les données disponibles et montré une augmentation du risque de cancer colorectal chez les sujets ayant les valeurs d'IGF-I les plus élevées [15]. Dans cette méta-analyse, le risque relatif de cancer colorectal était de 1,58 (95 %CI 1,11–2,27) pour la comparaison entre les sujets appartenant à la catégorie d'IGF-I la plus élevée vs la plus basse. L'effet protecteur de l'IGFBP-3 (une protéine de liaison qui augmente sous l'effet de l'HC et qui « tamponne » l'IGF-I dans le plasma) n'a pas été confirmé dans cette méta-analyse [15].

3. Nécessité de données complémentaires : l'étude STaLT

Le registre de population des patients traités par l'HC en France et tenu par l'association France–hypophyse est unique au monde par sa structure, sa taille et sa capacité à répondre à la question importante de la tolérance à long terme des traitements par l'HC. L'objectif principal de l'étude STaLT est d'évaluer la mortalité globale, la mortalité liée aux cancers et la morbidité liée aux cancers chez les adultes traités par la GH dans l'enfance et de comparer ces risques avec ceux de la population générale. La population de l'étude sera sélectionnée à partir du registre de l'association France–hypophyse et comportera 9900 patients traités exclusivement par GH recombinante et âgés de plus de 18 ans en 2007. La mortalité globale sera évaluée grâce au répertoire RNIPP (répertoire national d'identification des personnes physiques). La mortalité spécifique sera identifiée en utilisant le registre Inserm CépiDc. La morbidité sera évaluée par un questionnaire envoyé aux patients. Les diagnostics seront vérifiés en consultant les dossiers médicaux. Afin d'assurer un taux d'exhaustivité au moins égal à 80 % de la population sélectionnée, les adresses des patients seront recherchées par le registre RNIAM (Registre Interrégime de l'assurance maladie). L'étude aura une puissance de 80 % à détecter un taux d'incidence standardisé (SIR) de 1,5 pour les cancers dans leur globalité et de 3 pour la maladie de Hodgkin. L'étude aura une puissance de 80 % à détecter un taux de mortalité standardisé (SMR) de 2,8 pour les cancers dans leur globalité. L'étude sera conduite en accord avec les règles éthiques et légales. Les sociétés savantes, les associations de patients et les médias seront informés de l'étude. Un accueil téléphonique sera disponible pendant la durée de l'étude afin de répondre aux questions des personnes contactées pour l'étude.

4. Conclusion

Les données sur la tolérance à long terme de l'HC restent très limitées et les signaux d'alarmes discutés restent discuta-

bles. Ils ne doivent pas contre-indiquer les traitements dans la majorité des cas. Ces données de tolérance doivent néanmoins être discutées avec les familles et qui doivent être interrogées sur les antécédents familiaux et les situations à haut risque de cancer (polyposes coliques familiales, syndrome de Li-Fraumeni). De même, les petites tailles associées à un risque accru de cancer (syndromes de Fanconi, de Bloom, neurofibromatose) doivent faire l'objet d'une discussion individuelle.

Références

- [1] Consensus. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1868–70.
- [2] Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355:610–3.
- [3] Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, et al. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. *J Pediatr* 1995;126:996–9.
- [4] Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, et al. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multicenter trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2033–41.
- [5] Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm Res* 2005;63:33–9.
- [6] Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4444–9.
- [7] Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3136–41.
- [8] Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:115–21.
- [9] Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3494–8.
- [10] Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, et al. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959–1985: a cohort study. *Lancet* 2002;360:273–7.
- [11] Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D, et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Horm Metab Res* 2003;35:712–25.
- [12] Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730–4.
- [13] Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3218–21.
- [14] Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:84–90.
- [15] Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346–53.

Table ronde : L'invagination intestinale aiguë (SFCP, GFRUP, GPIIP, ACTIV)

Vaccination rotavirus et invagination intestinale aiguë

Rotavirus vaccines and the risk of intussusception

P. Minodier*, G. Noël, P. Blanc, M. Uters, K. Retornaz, J.-M. Garnier

Service de pédiatrie, urgences pédiatriques, CHU Nord, Chemin-des-Bourrelly, 13920 Marseille cedex 15, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Vaccin ; Rotavirus ; Invagination intestinale aiguë

Keywords : Rotavirus vaccine; Intussusception; Child

Les infections à rotavirus sont responsables de 611 000 décès d'enfants chaque année, dont 85 % dans les pays à faible niveau socioéconomique (Asie du Sud-Est et Afrique subsaharienne) [1]. À l'échelon mondial sur la période 2000–2004, le rotavirus rendait aussi compte de 39 % des hospitalisations pour diarrhée, contre 21 % entre 1986 et 1999 (44 contre 34 %, sur les mêmes années, dans les pays à haut niveau socioéconomique). Cette augmentation relative peut être attribuée en partie à la réduction des diarrhées bactériennes et parasitaires du fait des progrès globaux de l'hygiène et de l'accès à une eau propre. L'efficacité moindre des solutés de réhydratation oraux dans le cadre des gastroentérites à rotavirus (les vomissements y étant souvent au premier plan) peut aussi jouer un rôle. Même dans les pays occidentaux où la mortalité par infection à rotavirus est faible (230 décès/an dans l'Union européenne, 20 à 40/an aux États-Unis), le coût de la maladie est loin d'être négligeable. Il s'agit en effet d'une maladie ubiquitaire, quasiment obligatoire dans les 5 premières années de la vie. Dans l'Union européenne, on estime que plus de 87 000 enfants de moins de 5 ans sont hospitalisés chaque année pour infection à rotavirus. Huit fois plus bénéficient d'un avis médical (soit 700 000 environ) et 4 fois plus encore sont simplement gardés à domicile (soit presque 2 800 000 enfants) [2]. Au total, dans la majeure partie des pays européens, le coût médical annuel des hospitalisations pour gastroentérites à rotavirus a pu être chiffré entre 1 et plus de 10 millions d'euros par

nation [3]. En France, en 2003, il était estimé à environ 62 millions d'euros. Des coûts indirects non médicaux s'y surajoutent : aux États-Unis, ceux des seules infections graves ont été évalués à plus de 22 millions d'US\$ [4]. On le voit, la perspective de vaccins efficaces contre ce germe suscite de grands espoirs. C'est dans ce contexte qu'en 1998, fut mis sur le marché américain le premier vaccin rotavirus dont les déboires ont un peu tempéré tous les optimismes.

1. Expérience malheureuse du vaccin rhésus tétravalent réassortant Rotashield® [5]

Ce vaccin vivant atténué quadrivalent était composé d'une souche de rotavirus simienne G3 (singe rhésus) et de 3 souches simiennes dans lesquelles avaient été incorporés des gènes de rotavirus humains permettant l'expression de la protéine de capsid externe VP7 (G1, G2, G4). Son efficacité était de l'ordre de 80 à 90 % pour les diarrhées sévères dans les études de phase III. Les études de tolérance retrouvaient la possibilité de fièvre, d'une diminution de l'appétit ou d'une irritabilité, dans les 3 à 5 jours suivant la première dose orale. En regroupant les quelques 10 000 enfants inclus dans ces études, on avait identifié 5 cas d'invagination intestinale aiguë, survenant 6 à 51 jours après la deuxième ou la troisième dose, contre 1 cas dans le groupe des enfants ayant reçu un placebo, ce qui n'était pas significatif. Le vaccin a été commercialisé en août 1998 aux États-Unis. À la fin de la même année, il a été recommandé par les autorités américaines en vaccination universelle aux âges de 2, 4 et 6 mois. Pendant 9 mois, plus de 500 000

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.minodier@ap-hm.fr (P. Minodier).

enfants avaient reçu au moins 1 dose de vaccin. En juillet 1999, la Food and Drug Administration (FDA) et le Center of Diseases Control (CDC) américains ont rapporté 15 cas d'invagination intestinale aiguë survenus peu de temps après la vaccination : 13/15 étaient apparus après l'administration de la première dose et 12/15 s'étaient produits dans la semaine suivant la prise orale. En octobre 1999, la recommandation vaccinale était abandonnée et le laboratoire Wyeth, producteur du vaccin, décidait de le retirer du marché. Au 31 décembre 1999, 98 cas d'invagination intestinale aiguë secondaire à la vaccination étaient décrits. Les garçons représentaient 62 % des cas ; l'âge médian était de 4 mois. Dans 73 % des cas, l'invagination s'était produite lors de la première dose, et dans 61 % des cas dans la semaine suivant la vaccination (69 et 72 % respectivement dans les 15 et 21 jours qui avaient suivi). L'invagination avait pu être réduite par lavement dans 45 % des cas mais chez 53 % des enfants, il avait fallu faire un abord chirurgical. Un enfant était décédé.

A posteriori, le risque d'invagination intestinale aiguë après Rotashield[®] a pu être réévalué. Mais selon la méthodologie utilisée, le chiffre varie. Dans une étude cas témoins [6], sa fourchette est de 1/4500 à 1/9500. Dans une étude de cohorte, il est estimé à 1/11 000 [7]. Une autre étude a comparé les données hospitalières de 10 états américains avant et pendant la période de distribution du vaccin (avec un taux de couverture vaccinale de 28 %) [8]. Elle montre que, durant la période vaccinale, les hospitalisations pour invagination intestinale aiguë n'ont augmenté que de 1 à 4 % dans la tranche d'âge des 45–210 jours, qui était l'âge cible de la première dose. Cela correspond à un risque d'invagination attribuable au vaccin de seulement 1/66 000 à 1/302 000 !

2. Mécanismes en cause

Cet apparent paradoxe (association temporelle entre invagination et administration de la première dose-absence d'augmentation des hospitalisations pour invagination sur la période) peut s'expliquer par une réduction compensatrice des hospitalisations pour invagination chez les nourrissons plus grands, mais vaccinés. Ainsi, le Rotashield[®] n'induirait une invagination que chez des nourrissons prédisposés à en faire une. Ceux qui y auraient échappé auraient moins de risque par la suite. Une autre possibilité serait que les enfants vaccinés soient protégés des invaginations causées par les rotavirus « sauvages ». En effet *in vivo*, l'infection à rotavirus s'accompagne d'une augmentation de l'épaisseur de la paroi de l'iléon terminal et du nombre, et de la taille des ganglions mésentériques, ce qui, classiquement, est la cause de l'invagination [9]. Chez la souris expérimentalement infectée, on observe aussi une augmentation du nombre d'invaginations, dépendante de la dose et du taux de réplication des rotavirus [10]. Il semblerait en effet que le rotavirus puisse majorer les effets pro-inflammatoires d'autres substances comme le LPS et entraîner une surproduction de TNF α , de PAF et de monoxyde d'azote (NO), conduisant à l'invagination. Cependant, plusieurs études épidémiologiques n'ont retrouvé aucun lien entre invagination et rotavirus, ce qui n'est pas le cas pour d'autres virus comme

les adénovirus [11]. Ainsi, si les enfants vaccinés font effectivement moins d'infections naturelles à rotavirus, rien ne dit que cela réduit leur risque d'invagination.

Les souches simiennes vaccinales pourraient-elles occasionner une réponse immunitaire différente des souches humaines naturelles ? En tout cas, elles ne paraissent pas être présentes dans l'intestin des enfants ayant fait une invagination postvaccinale et ayant bénéficié d'une chirurgie, puisqu'elles n'y ont pas été retrouvées par RT-PCR, hybridation *in situ* ou marquage immunohistochimique [12]. L'effet âge (les enfants de plus de 90 jours représentent 80 % des cas d'invaginations après première dose, alors qu'ils n'ont reçu que 38 % de celles-ci) rend-il compte d'une immaturité des réponses inflammatoires chez les plus jeunes ? Un abaissement de l'âge de la primovaccination permettrait-il dès lors de réduire le risque [13] ? On le voit, beaucoup d'inconnues subsistent.

3. Enjeux pour les nouveaux vaccins rotavirus

De nombreux vaccins rotavirus ont été développés ces dernières années. En Europe, sont actuellement disponibles un vaccin réassortant humain-bovin pentavalent (G1, G2, G3, G4, P1A [8]), le Rotateq[®] (Aventis–Pasteur–MSD), et un vaccin humain monovalent (G1 P1A [8]), le Rotarix[®] (GSK) [14]. Leur efficacité est comparable (70–75 % contre les diarrhées et 85–98 % contre les diarrhées graves). Le vaccin monovalent G1 entraîne une protection croisée contre les autres sérotypes. Les études de tolérance de ces 2 vaccins ont inclus chacune plus de 60 000 enfants. Il n'a pas été montré de risque d'invagination. Quoi qu'il en soit, leur mise sur le marché doit probablement s'accompagner d'un outil performant de pharmacovigilance. En France, la création à cette fin d'un réseau de surveillance des invaginations intestinales aiguës a été évoquée [15].

4. Conclusion

La lutte contre les infections à rotavirus est un enjeu de santé publique. La vaccination est un des moyens de cette lutte. Le premier vaccin rotavirus disponible sur le marché américain a dû être retiré, car il induisait des invaginations intestinales aiguës. Mais le risque réel du vaccin est mal précisé et les mécanismes causaux sont hypothétiques. Il est possible que la balance coût/bénéfice de ce vaccin puisse être positive dans certaines circonstances. Avec les nouveaux vaccins (Rotateq[®], Rotarix[®]), le risque d'invagination n'apparaît pas lors des études de tolérance. Une pharmacovigilance attentive est cependant nécessaire à l'heure de leur mise sur le marché.

Références

- [1] Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhoea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:304–6.
- [2] Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, et al. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S7–S11.

- [3] Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe. What makes sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S48–55.
- [4] Lee BP, Azimi PH, Allen Staat M, et al. Non-medical costs associated with rotavirus disease requiring hospitalisation. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:984–8.
- [5] Bines JE. Intussusception and rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006;24:3772–6.
- [6] Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564–72.
- [7] Kramarz P, France EK, Destefano F, et al. Population-based study of rotavirus vaccination and intussusception. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:410–6.
- [8] Simonsen L, Morens DM, Elixhauser A, et al. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet* 2001;358:1224–9.
- [9] Robinson CG, Hernanz-Schulman M, Zhu Y, et al. Evaluation of anatomic changes in young children with natural rotavirus infection: is intussusception biologically plausible? *J Infect Dis* 2004;189:1382–7.
- [10] Warfield KL, Blutt SE, Crawford SE, et al. Rotavirus infection enhances lipopolysaccharide-induced intussusception in a mouse model. *J Virol* 2006;80:12377–86.
- [11] Bines JE, Liem NT, Justice FA, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr* 2006;149:452–60.
- [12] Lynch M, Shieh WJ, Bresee JS, et al. Intussusception after administration of the rhesus tetravalent rotavirus vaccine (Rotashield): the search for a pathogenic mechanism. *Pediatrics* 2006;117:e827–32.
- [13] Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, et al. More on Rotashield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192:S36–43.
- [14] Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, et al. Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:947–52.
- [15] Grimprel E, De la Roque F, Romain O, et al. Modalités de prise en charge des invaginations intestinales aiguës en France en 2004 : enquête commune du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP), du Groupe francophone d'urgences et de réanimation pédiatrique (GFRUP) et de la Société française de chirurgie pédiatrique (SFCP). *Arch Pediatr* 2006;13:1581–8.

Table ronde : L'invagination intestinale aiguë (SFCP, GFRUP, GPIP, ACTIV)

Surveillance des invaginations intestinales aiguës en France

Surveillance of intussusception in France

E. Grimprel

Service de consultation, urgences pédiatriques, pathologie infectieuses et tropicales, hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris cedex 12, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 16 avril 2007

Mots clés : Invagination intestinale aiguë ; Rotavirus ; Vaccination

Keywords : Intussusception; Post marketing product surveillance; Rotavirus vaccine; Child

L'invagination intestinale aiguë (IIA) du nourrisson et de l'enfant a connu récemment un regain d'intérêt de la part des pédiatres et des autorités sanitaires conduisant à la conduite d'enquêtes épidémiologiques et la mise en place de réseaux de surveillance de cette pathologie. La France, comme de nombreux autres pays d'Europe et les États-Unis, suit cette démarche. Cependant, avant de proposer un mode de surveillance de l'IIA en France, 5 questions méritent d'être posées.

1. Pourquoi faut-il surveiller les IIA ?

Il existe actuellement un solide argumentaire pour envisager en France une prévention des gastroentérites aiguës à rotavirus chez le nourrisson :

- les rotavirus sont les agents viraux les plus fréquemment rencontrés au cours des gastroentérites sévères du nourrisson et leur impact épidémiologique est majeur en Europe [1] ;
- les rotavirus sévissent de façon épidémique avec la particularité française d'un double pic épidémique hivernal associant la bronchiolite à virus respiratoire syncytial à la gastroentérite à rotavirus [2], responsable d'un dysfonctionnement sanitaire récurrent pour ce qui concerne l'organisa-

tion des soins dans les cabinets médicaux, aux urgences et en hospitalisation ;

- les rotavirus sont les premiers agents responsables d'infections nosocomiales en pédiatrie. Cette transmission, très difficile à contrôler, s'aggrave en période épidémique dans les services hospitaliers surchargés [3].

Des vaccins antirotavirus ont été développés dès les années 1990 devant l'impact prévisible tant épidémiologique qu'économique d'une prévention vaccinale des infections à rotavirus [4].

Le premier vaccin (RotaShield®–Wyeth-Ayerst) a été mis sur le marché aux États-Unis en 1999. L'efficacité de ce vaccin vivant atténué a été démontrée vis-à-vis des diarrhées aiguës sévères à rotavirus. Cependant, dès la première saison de commercialisation, un nombre anormalement élevé d'IIA a été rapporté par le système américain de notification des effets secondaires à la vaccination (VAERS) et le vaccin a été retiré du marché. Le risque d'IIA était faible, estimé entre 1/4500 et 1/10 000 expliquant pourquoi les essais de phase III portant habituellement sur quelques milliers de patients et effectués avant la commercialisation ne l'avaient pas détecté.

Malgré cet échec, 2 autres vaccins ont poursuivi leur développement, démontré leur efficacité et obtenu une AMM européenne : Rotarix®–GlaxoSmithKline et RotaTeq®–Merck. Des essais de tolérance ont été nécessaires sur des effectifs considérables (plus de 60 000 sujets) pour démontrer également l'absence de risque significativement plus élevé d'IIA

Adresse e-mail : emmanuel.grimprel@trs.aphp.fr (E. Grimprel).

après vaccination par comparaison avec un groupe placebo [4]. Une surveillance post-marketing s'avère cependant également nécessaire afin de détecter éventuellement un risque accru d'IIA non perçu par ces études à grande échelle. Ainsi, seule une surveillance épidémiologique rigoureuse effectuée dans les pays qui auront décidé de mettre en place une stratégie de vaccination universelle pourra répondre à cet objectif. Ces 2 vaccins sont à présent sur le marché européen, mais ne bénéficient pas à ce jour d'une recommandation de vaccination universelle en France.

2. Que doit-on réellement surveiller ?

Les cas d'IIA survenant après vaccination seront naturellement le premier élément de cette surveillance. La première difficulté porte sur le diagnostic de l'IIA. Les méthodes diagnostiques ont évolué au cours du temps, passant progressivement d'un diagnostic initialement chirurgical à un diagnostic radiologique par lavement hydrostatique et plus récemment, par échographie avec confirmation secondaire par le lavement opaque ou la chirurgie. Désormais, les diagnostics sont portés plus tôt et la réduction chirurgicale est devenue plus rare. De même, l'exploration échographique est devenue plus facile aux urgences devant des troubles digestifs ou du comportement du nourrisson et ce phénomène pourrait s'intensifier avec l'utilisation des vaccins antirotavirus. La confirmation de ces cas est donc indispensable et, compte tenu des importantes disparités de pratique dans les différents pays d'Europe, une définition consensuelle a été proposée en 2004 [5].

La surveillance ne devra pas se limiter aux IIA. L'expérience américaine de presque une année désormais avec le RotaTeq[®] montre que les rectorragies représentent 10 % des effets indésirables rapportés, soit 19 cas pour 1,7 million de doses administrées, chiffre bien inférieur à celui observé avec le RotaShield[®] (60 pour 1,5 million de doses) [6]. La signification de ces hémorragies digestives n'est pas univoque. Il peut s'agir en effet d'une autre infection, de réaction inflammatoire de la muqueuse intestinale liée ou non à la multiplication du virus vaccinal, mais aussi d'IIA transitoire également appelée flip-flop qui pourrait avoir entraîné une souffrance de la muqueuse intestinale avant la réduction spontanée. Ainsi, d'autres symptômes clés comme les hémorragies digestives et les mélénas, devront également être rapportés.

3. La surveillance devrait-elle être identique quels que soient la couverture vaccinale obtenue et le calendrier proposé ?

Avec le vaccin RotaShield[®] le risque d'IIA était majeur après la première dose et principalement dans les 7 jours suivant la vaccination [4]. Une seconde analyse a montré que les cas d'IIA survenaient préférentiellement chez les nourrissons vaccinés plus tard que ne le prévoyait le calendrier recommandé (première dose à 2 mois). En effet, 80 % des cas d'IIA sont survenus après une première dose administrée

après 3 mois, ces enfants ne représentant que 38 % de la cohorte.

Quel que soit le schéma de vaccination (2 doses avec Rotarix[®], 3 doses avec le RotaTeq[®]), que la vaccination soit généralisée ou non, il est prévisible qu'un nombre non négligeable d'enfants sera vacciné de façon retardée par rapport aux calendriers recommandés par les AMM comme cela s'observe déjà avec les autres vaccins du calendrier. Certains enfants recevront donc le vaccin à un âge où le risque d'IIA spontanée est le plus important (soit entre 4 et 6 mois). On peut donc raisonnablement s'attendre à ce que des cas d'IIA surviennent dans les jours qui suivront une vaccination et que celle-ci soit incriminée devant un apparent lien chronologique.

Cette situation a été anticipée et un travail sur ce sujet a été effectué en 2006 [7]. Il s'agit d'une étude mathématique modélisée visant à déterminer le nombre de cas d'IIA qui surviendraient de façon fortuite selon que le calendrier vaccinal (celui du RotaTeq[®], seul commercialisé aux États-Unis) serait appliqué de façon stricte ou plus large. L'étude a porté sur une période d'observation de 2 semaines après chaque dose vaccinale avec comme hypothèse l'absence de risque lié à la vaccination. Les résultats de cette étude théorique retrouvent 24 % d'IIA en moins en cas de respect strict du schéma vaccinal, mais cette baisse du nombre d'IIA serait liée à une moins bonne couverture vaccinale. En revanche, le risque cumulatif serait identique quelle que soit la stratégie appliquée.

4. Quels sont les systèmes de surveillance déjà mis en place et quels sont leurs résultats ?

Le premier pays à avoir mis en place une surveillance est les États-Unis grâce au système de pharmacovigilance VAERS. Les premiers résultats de cette surveillance ont été présentés en octobre 2006 et sont rassurants [6]. Entre mars 2006 et octobre 2006, plus de 1,7 million de doses de vaccin ont été administrées aux États-Unis et 189 effets indésirables ont été rapportés à la suite de la vaccination. Cent quinze effets indésirables ont été observés après la première dose, 108 sont survenus chez des enfants âgés de 2 à 3 mois (vs 5 % avant 2 mois) et ces effets indésirables sont survenus pour 105 d'entre eux dans un délai de 2 jours après vaccination. Parmi ces effets indésirables, 30 (16 %) ont été considérés comme sérieux, dont six invaginations. Ces cas sont survenus chez des nourrissons âgés de 12 à 26 semaines, 4 d'entre eux après la première dose, 2 après la seconde. Par ailleurs, considérant un risque de base de 2,98 IIA pour 10 000 personnes/années, le nombre attendu de cas d'invagination fortuite dans les 21 jours après une vaccination par rotavirus aurait dû être de 30,7 cas. Le nombre rapporté n'a été que de 4 cas et s'élève à 8,51 si l'on prend en compte une sous-déclaration estimée à 48 %.

D'autres systèmes ont été mis en place en Europe, en particulier en Allemagne et en Suisse, basés essentiellement sur des bases de données de diagnostic codifié, mais les résultats ne sont pas encore actuellement disponibles.

5. Quelle surveillance pour la France ?

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France réuni en octobre 2006 recommande de différer la recommandation de vaccination universelle antirotavirus chez le nourrisson de moins de 6 mois [8], l'avis pouvant être revu dans 2 ans. En attendant, compte tenu du prix important de ces vaccins, la couverture vaccinale devrait rester très basse. Actuellement, aucun réseau de financement institutionnel ou privé n'existe en France, mais des travaux préparatoires ont été effectués. Une enquête a été réalisée en 2004 auprès des médecins et chirurgiens référents de 273 centres d'accueil d'urgences pédiatriques répartis sur le territoire national. L'objectif était de déterminer les circuits de prise en charge des IIA dans notre pays [9]. Cette étude a montré que la prise en charge des IIA en France est globalement homogène pour ce qui concerne les méthodes diagnostiques avec une place importante donnée à l'échographie, mais les circuits de prise en charge thérapeutique varient selon la disponibilité sur place d'équipes chirurgicales et anesthésistes expérimentées en pédiatrie. Ces disparités seront amenées à évoluer encore avec la mise en application du SROS de l'enfant et de l'adolescent de 2004. À terme, les services labellisés pour les urgences pédiatriques concentreront de plus en plus les patients chirurgicaux. Ces services pourraient former la trame d'un éventuel réseau hospitalier de surveillance de l'IIA en France, garantissant ainsi la précision du diagnostic. Cependant, un tel réseau ne permettrait pas d'obtenir une exhaustivité absolue sur le territoire national. L'autre option, retenue par les industriels et actuellement en projet, est celle d'une surveillance, exhaustive cette fois-ci, sur une large zone géographique en France incluant la totalité des sites d'urgences pédiatriques. Une enquête cas témoin sera conduite afin de permettre d'identifier rapidement un éventuel risque d'IIA lié à la vaccination. Cette

surveillance devra s'établir en France afin d'être opérationnelle dans l'hypothèse où une vaccination systématique du nourrisson serait recommandée.

Références

- [1] Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, et al. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006;1:S7–S11.
- [2] Gendrel D, Basse N, Palmer P, et al. Coïncidence des épidémies de rotavirus et de virus respiratoire syncytial à Paris : une enquête de 1993 à 1998. *Arch Pediatr* 1999;6:735–9.
- [3] Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1 Suppl):S12–21.
- [4] Grimprel E. Développements récents des vaccins rotavirus et perspectives vaccinales en Europe. *MT Pédiatrie* 2006;9:53–9 (numéro spécial septembre).
- [5] Bines JE, Kohl KS, Forster J, et al. Acute intussusception in infants and children as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine* 2004;22:569–74.
- [6] Haber P. Summary of RotaTeq[®] Vaccine reports to VAERS, 3/1/06 – 10/23/06. ACIP, October 25–26, 2006. Available: www.cdc.gov/nip/ACIP/slides/oct06/07_Immunization_Safety/is-2-haber.pdf.
- [7] Tai JH, Curns AT, Parashar UD, et al. Rotavirus vaccination and intussusception: can we decrease temporally associated background cases of intussusception by restricting the vaccination schedule? *Pediatrics* 2006;118:258–64.
- [8] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France — section maladies transmissibles — relatif à la vaccination antirotavirus chez les nourrissons de moins de 6 mois (Séance du 22 septembre 2006). Available: www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_220906_rotavirus.pdf.
- [9] Grimprel E, de La Rocque F, Romain O, et al. Modalités de prise en charge des invaginations intestinales aiguës en France en 2004 : enquête commune du Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP), du Groupe francophone d'urgences et de réanimation pédiatrique (GFRUP) et de la Société française de chirurgie pédiatrique (SFCP). *Arch Pediatr* 2006;13:1581–8.

Table ronde : La mort subite du nourrisson : actualités (SFP, DGS)

Mort subite du nourrisson : des pistes de recherche aux réalités du terrain

Sudden infant death: from research tracts to the observed reality

P. Monin*, E. Raffo, A. Borsa-Dorion, S. Le Tacon, C. Schweitzer

Service de médecine infantile I, hôpital d'enfants, CHU de Nancy, 54500 Vandoeuvre-Lès-Nancy, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Mort subite du nourrisson ; Neurotransmetteurs ; Contrôle respiratoire ; Facteurs de risques ; Prévention

Keywords: Sudden infant death; Neurotransmitter; Risk factors; Prevention

La mort subite du nourrisson (MSN) représente toujours une cause fréquente de décès au cours de la première année de vie. Estimée à 0,4‰, sa fréquence a été considérablement abaissée au début des années 1990 lorsque la position de sommeil en décubitus ventral a été reconnue comme facteur de risque. Malgré des campagnes d'information répétées concernant principalement l'environnement et les conditions de sommeil et figurant depuis le début des années 1990, dans le carnet de santé, son incidence plafonne depuis plusieurs années (Fig. 1). Il est admis que la MSN résulte de la conjonction de facteurs extérieurs (environnementaux), d'une vulnérabilité particulière responsable de troubles de la régulation centrale de la respiration et d'une période critique au cours du développement. Les recherches récentes ont permis d'apporter des arguments permettant de conforter l'hypothèse d'une vulnérabilité particulière pouvant en être à l'origine.

1. Vulnérabilité particulière

Chez les enfants décédés de MSN, l'observation de nombreuses anomalies des neurotransmetteurs et de leurs récepteurs au niveau du tronc cérébral suggère l'existence de perturbations du développement neurologique au niveau de structures impliquées dans la commande centrale de la respiration [1–3].

Plusieurs études ont démontré l'existence d'altérations du système catécholaminergique, en particulier une réduction des récepteurs alpha 2 adrénergiques, et de l'activité tyrosine hydroxylase suggérant l'altération des neurones adrénergiques et noradrénergiques, dans plusieurs structures du SNC (noyau du tractus solitaire, moelle ventro latérale, medulla oblongata). Des anomalies associées aux modifications des neurotransmetteurs (gliose, augmentation du nombre d'astrocytes, présence de cellules nécrotiques, élévation de l'expression de la substance P, réactivité des récepteurs NMDA) permettent d'évoquer la possibilité de lésions possiblement induites par une agression hypoxique pouvant perturber le fonctionnement du tronc cérébral et affecter la régulation cardiorespiratoire. Plus récemment, une attention particulière a été portée au système sérotoninergique [4]. Les anomalies retrouvées chez les enfants décédés de MSN concernaient à la fois le nombre des neurones sérotoninergiques, l'expression des récepteurs 5-HT_{1A} et le transporteur de la 5-HT (5-HTT). Ces anomalies suggèrent que la disponibilité réduite de la 5-HT, pouvait modifier l'activité des neurones sérotoninergiques largement interconnectés aux noyaux du tronc cérébral et de la moelle et intervenant sur la commande respiratoire, et le système nerveux autonome. L'observation d'anomalies plus marquées de l'expression du récepteur 5-HT chez les garçons est à rapprocher du risque plus élevé rapporté dans le sexe masculin. Sur le plan expérimental, le rôle possible des anomalies du système dopaminergique est conforté par la démonstration d'une réduction âge dépendante de la réponse ventilatoire au CO₂ obtenue

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : p.monin@chu-nancy.fr (P. Monin).

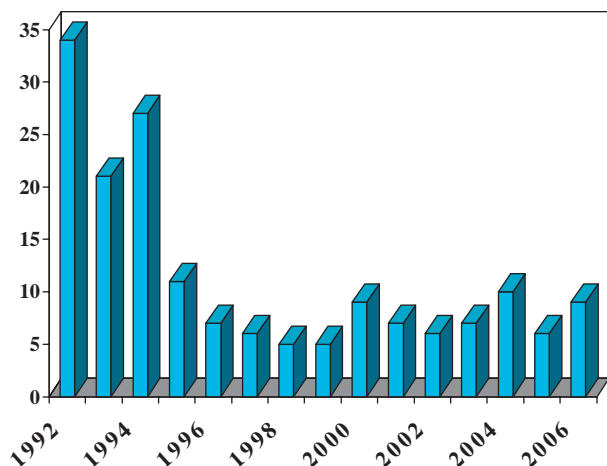


Fig. 1. Nombre de cas de mort subite du nourrisson annuels adressés au centre de référence de l'hôpital d'Enfants du CHU de Nancy entre 1992 et 2006.

après inhibition des neurones sérotoninergiques du raphé chez le porcelet [5]. La modulation de la réponse au CO_2 par les neurones sérotoninergiques est aussi démontrée chez le rat par technique de microdialyse [6].

Ces observations confortent l'existence d'une vulnérabilité particulière chez les enfants décédés de MSN. L'origine des anomalies rapportées n'est pas encore parfaitement élucidée, mais celles-ci pourraient être la conséquence d'une hypoxie chronique ou d'épisodes hypoxiques répétés. L'exposition tabagique peut, elle aussi, en être responsable. Elles peuvent aussi être d'origine génotypique. Ces anomalies peuvent entraîner un dysfonctionnement des régulations cardiorespiratoires pendant le sommeil pouvant précipiter la survenue d'une MSN à l'occasion d'un événement intercurrent générateur d'un risque hypoxémique (infection, mauvaise position de sommeil, situation de confinement...). D'autres anomalies ont été rapportées. La production accrue de cytokines pro-inflammatoires observée au cours d'épisodes hypoxiques, d'une infection ou d'une inflammation est potentiellement incriminée par réduction de l'expression du gène majeur cytochrome *P450* ou d'autres systèmes pouvant entraîner des troubles de la libération de neurotransmetteurs.

Certaines études permettent d'évoquer un polymorphisme génique prédisposant au risque de MSN chez des enfants placés dans certaines situations potentiellement délétères telles qu'une infection modérée, une hypoxie, un tabagisme passif, une hyperthermie les exposant à un risque de dysfonctionnement cardiorespiratoire responsable du décès. Ces résultats permettent de renforcer l'hypothèse de l'association aux facteurs extrinsèques actuellement retenus d'une vulnérabilité individuelle dont l'expression peut être dépendante du développement.

2. Des faits toujours décevants

Si ces données neurobiologiques permettent de mieux comprendre les mécanismes de survenue de la MSN, les études

épidémiologiques actuelles restent décevantes et de nombreux décès pourraient être évités ainsi que le suggère la casuistique suivante. De 2003 à 2005, le diagnostic de MSN a été retenu pour 32 enfants (G : 24, F : 8) accueillis pour recherche des causes de la mort dans le centre de référence de l'hôpital d'Enfants de Nancy. Le poids de naissance moyen était de 3142 ± 85 g, l'âge gestationnel de $37,7 \pm 2,4$ semaines (< 37 semaines dans 7 cas). Au moment du décès, l'âge moyen était de 126 ± 58 j, le poids moyen de 5871 ± 1939 g. Sept étaient en décubitus dorsal, 6 en décubitus latéral et 20 en décubitus ventral dont 10 habituellement placés dans cette position pour dormir. Un confinement était certain dans 13 cas dont 2, suite à une installation inappropriée dans le berceau pour prise en charge d'un reflux gastro-œsophagien, 5 en raison d'une literie inappropriée (bord du lit souple facilitant le glissement de la tête de l'enfant entre le bord du lit et le matelas), 5 la tête recouverte par une couette, une couverture, un coussin ou des peluches et dans 1 cas une situation de *co-sleeping*. Dix-neuf étaient exposés à un tabagisme passif. Neuf étaient sur le point d'acquiescer la capacité de se retourner dont 6 couchés sur le dos retrouvés décédés sur le ventre. Trois enfants seulement n'ont été exposés ni à un tabagisme passif, ni à une situation de confinement, ni à une position de sommeil inappropriée : 1 cas de RCIU associé à une dysmorphie faciale avec microrétrognathie, 1 prématuré de 31 SA et 1 cas présentant une infection pulmonaire secondairement identifiée.

Dans ce groupe, 3 facteurs de vulnérabilité sont fréquemment identifiés rétrospectivement. Le décubitus ventral, encore adopté pour 30 % des enfants (10/32) n'est pas, à ce jour, suffisamment pris en compte malgré les campagnes d'information et les indications portées dans le carnet de santé [4]. Le tabagisme passif présent pour plus de 1 enfant sur 2 (19/32) et le risque de confinement, en raison d'une literie inadaptée traduisent aussi un défaut de prise en compte des recommandations. De plus, sur les 12 enfants placés en décubitus dorsal ou latéral, 8 ont été trouvés décédés en position ventrale dont 5 selon les dires des parents étaient sur le point d'acquiescer la maîtrise de la procédure de retournement. Cette période pourrait représenter en soi une période à risque, l'enfant se retrouvant brutalement dans une position à laquelle il n'est pas adapté et n'étant pas immédiatement capable de trouver la bonne stratégie de ventilation [7,8] et être alors brutalement exposé à un risque de confinement ainsi qu'aux autres désavantages du décubitus (hyperthermie, réponse vagale inadéquate...). L'incapacité pour l'enfant de se remettre sur le dos représente un risque réel et une attention particulière doit être portée à l'acquisition de ce mouvement [9].

Ces observations précisent les hypothèses physiopathologiques de la MSN, mais démontrent de façon indiscutable que les progrès à venir ne peuvent reposer que sur la prévention elle-même basée sur une meilleure gestion des facteurs environnementaux. Ces données justifient de renforcer les campagnes d'information et d'en revoir les modalités, notamment en maternité [10]. Ces notions doivent être délivrées aux familles dès la naissance de l'enfant. Leur présentation au cours d'un

entretien accompagnant la remise du carnet de santé avant la sortie de la maternité est recommandée.

Références

- [1] Ozawa Y, Takashima S, Tada H. Alpha 2 adrenergic receptor subtype alterations in the brainstem in the sudden infant death. *Early Hum Dev* 2003;75(suppl):S129–38.
- [2] Sawaguchi T, Ozawa Y, Patricia F, et al. Catecholaminergic neurons in the brain-stem and sleep apnea in SIDS victims. *Early Hum Dev* 2003;75 (Suppl):S41–50.
- [3] Obonai T, Yasuhara M, Nakamura T, et al. Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death victims. *Pediatrics* 1998; 101:285–8.
- [4] Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, et al. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2006;296:2124–32.
- [5] Messier ML, Li A, Nattie EE. Inhibition of medullary raphe serotonergic neurons has age dependant effects on the CO₂ response in newborn piglets. *J Appl Physiol* 2004;96:1909–19.
- [6] Taylor NC, Li A, Nattie EE. Medullary serotonic neurons modulate the ventilatory response to hypercapnia, but not hypoxia in conscious rats. *J Physiol* 2005;566:543–57.
- [7] Majnemer A, Barr RG. Influence of supine sleep positioning on early motor milestone acquisition. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:370–6.
- [8] Paluszynska Dorota A, Harris Kathleen A, Thach Bradley T. Influence of sleep position experience on ability of prone sleeping infants to escape from asphyxiating microenvironments by changing head position. *Pediatrics* 2004;114:1646–9.
- [9] Nelson EA, Yu LM, Wong D, et al. Rolling over in infants: age, ethnicity and cultural differences. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:706–9.
- [10] Aris C, Stevens TP, Lemura C, et al. NICU nurses knowledge and discharge teaching related to infant sleep position and risk of SIDS. *Adv Neonatol Care* 2006;6:281–94.

Table ronde : La mort subite du nourrisson : actualités (SFP, DGS)

Actualités sur les facteurs de risque et de protection de la mort subite du nourrisson

Current concepts on risk and protective factors for sudden infant death syndrome

M. Roussey*, M. Dagherne, G. Defawe, T. Hervé, M. Balençon, A. Venisse

Département de médecine de l'enfant et de l'adolescent, centre de référence régional de la mort subite du nourrisson, CHU Anne-de-Bretagne,
16, boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Mort subite du nourrisson ; Mort inattendue du nourrisson

Keywords: Sudden infant death

Le syndrome de la mort subite du nourrisson (MSN) constituait un problème majeur de santé publique dans les années 1980–1990 avec une incidence élevée en France et, d'une manière générale, dans les pays occidentaux. Le nombre de MSN était effectivement compris entre 1200 et plus de 1500 par an en France avec un pic à 1564 en 1987 et une augmentation de 21 % entre 1982 et 1992 (Inserm CapiDc). La MSN est d'origine multifactorielle et des facteurs de risque environnementaux ont été démontrés, notamment liés à la position ventrale de couchage. À partir du moment où des campagnes d'information sur ce risque ont été développées, l'incidence n'a cessé de baisser dans les pays où elle était forte. Elle a baissé de 50 % aux États-Unis depuis 1992 alors que parallèlement le pourcentage d'enfants dormant sur le ventre passait de 70 en 1992 à 11,3 en 2002 [1]. En France le nombre annuel de MSN a baissé à partir de 1993 pour atteindre rapidement les 350 dès 1997 avec une baisse spectaculaire de 78 % entre 1992 et 2002, mais qui a surtout eu lieu les 5 premières années car depuis 1997 le nombre reste stable entre 300 et 350. Le taux, qui était de 1,8 ‰ naissances en 1987, est ainsi passé à moins de 0,5 ‰, ce qui a largement contribué à faire baisser le taux

de la mortalité postnéonatale de 3,7 à 1,3 ‰ entre 1985 et 2003, puisque la MSN en était la première cause (CapiDc). On estime néanmoins qu'environ 100 à 150 cas pourraient encore être évitables, notamment parce que les enfants décédés dormaient encore sur le ventre. Il persiste encore des réticences parmi certains professionnels [2] et des dérives commerciales concernant le couchage du bébé.

Plutôt que de parler de MSN ou SIDS en anglais (Sudden Infant Death Syndrome), on préfère le concept de mort inattendue du nourrisson (MIN) ou de SUDI en anglais (*sudden unexplained death in infancy*) avec d'un côté la véritable MSN qui reste inexplicée et dont le nombre baisse significativement, et de l'autre, d'autres morts subites dont les circonstances les différencient du véritable syndrome de la MSN mais qui méritent pour autant d'être prises en charge avec la même attention d'autant que leur nombre ne baisse pas [1]. Ce sont :

- des morts survenues lors d'une maladie aiguë qui n'était pas reconnue par les parents et/ou les professionnels de santé, comme mettant la vie en danger ;
- des morts survenues pendant une maladie soudaine et aiguë d'une durée de moins de 24 heures chez un enfant qui était en bonne santé auparavant, ou une mort survenue par la suite, si des soins intensifs ont été donnés dans les 24 heures suivant le début de la maladie ;

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michel.roussey@chu-rennes.fr (M. Roussey).

- des morts résultant d'une condition préexistante qui n'avait pas été reconnue auparavant par des professionnels de santé ;
- des morts résultant de toute forme d'accident, de traumatisme ou d'empoisonnement.

Dans l'étude anglaise CESDI–SUDI [3], auprès d'une population de 500 000 naissances vivantes, on a estimé le taux de MIN (morts postpérinatales de 1 à 52 semaines) à environ 0,09 dont 80 % de véritables MSN et 20 % de morts expliquées (problèmes accidentels, métaboliques, infectieux, respiratoires, neurologiques, cardiovasculaires, gastro-intestinaux). Des mauvais traitements, y compris la négligence, ont été considérés comme « facteur contributif » dans 14 % des MSN et 10 % des morts expliquées.

1. Les facteurs de risque et de protection identifiés pour la MSN

De nombreuses études épidémiologiques ont identifié depuis plusieurs années ces facteurs comme prédominants, certains faisant encore l'objet de discussions, mais nous ne retiendrons que les études cas témoins significatives les plus récentes :

- *le mode de couchage*. Dans une étude regroupant 20 centres européens [4], 48 % des MSN sont attribués à la position de sommeil en décubitus ventral (DV) et latéral (DL) avec un Odds-ratio (OR) de 13,1, augmentant nettement à 45,4 en cas de retournement du côté sur le ventre. Dans une étude allemande [5], le DV est le facteur le plus discriminant entre MSN et MIN expliquées (OR respectivement de 7,16 et 1,71). Cette position est particulièrement à risque en cas de prématurité et de petit poids de naissance [6] ;
 - *l'environnement du couchage*. Le risque de MSN augmente d'une part avec l'utilisation de couvertures et couettes, l'emballotement de l'enfant avec la possibilité d'étouffement, d'autre part lorsque la température de la chambre est élevée avec le risque d'une hyperthermie maligne en cas d'infection [1] ;
 - le partage du lit ou *co-sleeping* ou *bed-sharing* avec le nourrisson par une mère qui fumait pendant la grossesse, des parents qui fument, ont bu de l'alcool (OR augmentant de 1,66 par verre), pris des drogues ou qui sont très fatigués, augmente significativement le risque de MSN (OR 27 à 2 semaines de vie) [4]. Pour les mères qui ne fumaient pas, le OR est petit, 2,4 à 2 semaines, et est significatif seulement pendant les 8 premières semaines de vie [4]. Ce risque est aussi retrouvé dans d'autres études [7–9], lorsque la mère fume et est âgée de moins de 19 ans [9], uniquement chez les enfants âgés de moins de 11 semaines, surtout si le bébé dort entre 2 personnes et pour une courte période de moins de 2 heures, la significativité persistant même si la mère ne fume pas ou allaite [7]. Dans l'Avon, le *bed-sharing* en cas de MSN est passé significativement de 12 à 50 % en 20 ans avec une baisse de l'âge du décès, de 88 à 54 jours de vie [8]. Le tabac maternel et le *bed-sharing* ne sont significativement à risque que dans les MSN en décubitus ventral par rapport à celles survenues dans d'autres positions dans une étude néozélandaise [10].
 - *Le partage d'un canapé* pour dormir avec l'enfant constitue un risque encore plus important [7], avec un pourcentage passant de 1 à 11 en 20 ans [8] ;
 - le partage de la chambre ou *room-sharing* est au contraire un facteur protecteur (OR 0,48) lorsque l'enfant dort dans la chambre des parents pendant les 6 premiers mois de vie ; 16 % des MSN sont attribués au *co-sleeping* et 36 % au fait que l'enfant dormait dans une chambre séparée [4] ;
 - *le tabac*. Le risque de MSN est d'autant plus fort que la mère a fumé pendant toute la grossesse, baisse d'autant plus que l'arrêt du tabac intervient tôt en cours de grossesse ; l'exposition du nourrisson à la fumée de tabac augmente le risque de MSN en proportion du nombre de fumeurs dans la maison [3]. Même lorsque la mère ne fume pas, le risque augmente si le père est fumeur [11] ;
 - *l'identification précoce d'un épisode de maladie* chez le nourrisson diminue la MSN [4] ;
 - *la vaccination* aurait un effet protecteur puisque les enfants complètement vaccinés ont un risque significativement plus bas de MSN que ceux non vaccinés [12].
- D'autres facteurs semblent moins importants mais conduisent tout de même à des recommandations :
- *l'allaitement maternel*. Même si le *bed-sharing* semble favoriser l'allaitement maternel, par les interactions entre la mère et son bébé avec des réponses maternelles plus rapides et plus fréquentes [13], il est préférable de pratiquer le *room-sharing* [1] ;
 - *l'usage des tétines*. Les études cas témoins [14] semblent montrer un effet protecteur surtout en cas d'usage lors de la dernière nuit et peut-être uniquement pour les MSN retrouvées dans des positions autres que le décubitus ventral [10]. Les mécanismes en jeu ne sont pas évidents mais il semble actuellement inapproprié de décourager l'utilisation des tétines, en attendant des conclusions encore plus fortes [14] ;
 - *les conditions socioéconomiques*. Depuis l'application des conseils simples de prévention, il apparaît dorénavant que les MIN surviennent plus volontiers lorsque les conditions socioéconomiques de la famille sont défavorables, sans doute parce que les messages de prévention y sont plus difficiles à faire appliquer. En 20 ans le pourcentage de familles socialement défavorisées en cas de MSN est passé de 47 à 74 % [8] notamment en cas d'âge maternel inférieur à 20 ans, de mère isolée, de prématurité, de familles de 4 enfants et plus. C'est en cela qu'on pourrait encore faire baisser les nombres de MSN ;
 - *les sévices*. Par ailleurs la recherche menée par Anne Tursz (Rapport Cermès 2005), auprès de services hospitaliers et de parquets dans 3 régions françaises, montre plusieurs faits qui ont amené la Haute Autorité de santé à faire des recom-

mandations pour la prise en charge des MIN, disponibles en 2007. Ce sont :

- le sous-enregistrement des homicides dans les statistiques de mortalité ;
- les insuffisances dans les investigations menées, notamment l'autopsie ;
- la surreprésentation des MSN dans les statistiques de mortalité par absence de pratique systématique de l'autopsie ;
- la pauvre qualité de la certification des causes de décès.

La crainte est de sous-estimer la part des sévices dans les MIN, 6 à 10 % [1]. Une meilleure coordination entre les différents services sanitaires et judiciaires dans la prise en charge des MIN devrait permettre de mieux identifier les cas de sévices. L'Académie américaine de pédiatrie (AAP) vient aussi de faire des recommandations dans ce sens [15].

2. Conclusion

Les nombreuses études épidémiologiques parues ces dernières années ont permis de mieux préciser encore les facteurs de risque et de protection des MSN. Les recommandations de l'AAP [1] sont parfaitement transposables à la France, même si elles ont suscité des réactions notamment de la part des défenseurs de l'allaitement maternel :

- dormir sur le dos et danger du décubitus ventral et du décubitus latéral ;
- dormir sur un matelas ferme, recouvert d'un drap, sans reposer sur oreiller, couette, édredon, peau de mouton... ;
- bannir les objets mous dans le lit tels que jouets rembourrés, couettes, coussins, draps et couvertures ;
- ne pas fumer pendant la grossesse et dans l'environnement de l'enfant ;
- partage de la chambre mais pas du lit, et surtout du canapé. L'allaitement maternel doit être promu mais n'est pas une stratégie de protection de la MSN ;
- usage de la tétine la première année de vie, mais après l'âge de 1 mois le temps que l'allaitement maternel soit bien établi ;
- éviter le risque d'hyperthermie en mettant des vêtements légers et adaptant une température de la chambre agréable pour un adulte habillé légèrement ;
- éviter les dispositifs de maintien qui n'ont pas été testés scientifiquement ;
- ne pas utiliser les moniteurs de surveillance dont l'efficacité n'a pas été démontrée ;
- prendre les précautions pour éviter la plagiocéphalie de positionnement, en encourageant par exemple le décubitus ventral lorsque l'enfant est éveillé ;
- continuer les campagnes d'information auprès du public et des personnes gardant des bébés.

Références

- [1] American Academy of Pediatrics. Task Force on sudden infant death syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and news variables to consider in reducing risk. *Pediatrics* 2005;116:1245–55.
- [2] Colson ER, Levenson S, Rybin D, et al. Barriers to following the supine sleep recommendation among mothers at four centers for the women, infants, and children program. *Pediatrics* 2006;118:e243–e250.
- [3] Fleming PJ, Blair PS, Bacon C, et al. In: Sudden unexpected death in infancy. The CESDI SUDI studies 1993–1996. London: The Stationery Office; 2000. p. 112.
- [4] Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, et al. Sudden unexplained infant deaths in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet* 2004;363:185–91.
- [5] Vennemann MM, Bajanowski T, Butterfass-Bahloul T, et al. Do risk factors differ between explained sudden unexpected death in infancy (SUDI) and SIDS? *Arch Dis Child* 2007;92:133–6.
- [6] Blair PS, Platt MW, Smith IJ, et al. Sudden infant death syndrome and sleeping position in pre-term and low birth weight infants: an opportunity for targeted intervention. *Arch Dis Child* 2006;91:101–6.
- [7] Tappin D, Ecob R, Brooke H. Bedsharing, roomsharing, and sudden infant death syndrome in Scotland: a case-control study. *J Pediatr* 2005;147:32–7.
- [8] Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, et al. Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20-year population-based study in the UK. *Lancet* 2006;367:314–9.
- [9] Ostfeld BM, Perl H, Esposito L, et al. Sleep environment, positional, lifestyle, and demographic characteristics associated with bed sharing in sudden infant death syndrome: a population-based study. *Pediatrics* 2006;118:2051–9.
- [10] Thompson JMD, Thach BT, Becroft DM, et al. Sudden infant death syndrome: risk factors for infants found face down differ from other SIDS cases. *J Pediatr* 2006;149:630–3.
- [11] Mitchell EA, Milerad J. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Rev Environ Health* 2006;21:81–103.
- [12] Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, et al. Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 2007;25:336–40.
- [13] Baddock SA, Galland BC, Bolton DP, et al. Differences in infant and parent behaviors during routine bed-sharing compared with cot sleeping in the home setting. *Pediatrics* 2006;117:1599–607.
- [14] Mitchell EA, Blair PS, L'Hoir MP. Should pacifiers be recommended to prevent sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 2006;117:1755–8.
- [15] American Academy of Pediatrics, Hymel KP, Committee on Child Abuse and Neglect, National Association of Medical Examiners. Distinguishing sudden infant death syndrome from child abuse fatalities. *Pediatrics* 2006;118:421–7.

Table ronde : La mort subite du nourrisson : actualités (SFP, DGS)

Surveillance des morts inattendues des nourrissons de moins de 2 ans

Surveillance of sudden unexpected deaths in infants less than 2 years

J. Bloch*, Comité de pilotage¹

Département des maladies chroniques et des traumatismes, institut de veille sanitaire, 12, rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Mort subite du nourrisson ; Mort inattendue du nourrisson ; Épidémiologie

Keywords: Sudden infant death; Population, surveillance; Epidemiology

1. Contexte épidémiologique

Le concept de syndrome de mort subite du nourrisson (MSN) a été identifié à la fin des années 1960. Il a fait l'objet de nombreuses recherches, en particulier épidémiologiques, qui ont abouti à identifier une période particulièrement à risque, avec un pic d'incidence entre 2 et 3 mois et, en 1991, un facteur de risque majeur accessible à la prévention : le couchage sur le ventre [1]. D'autres facteurs de risque tels que le tabagisme maternel pendant la grossesse, l'utilisation de couette, duvet, bonnet, la température élevée de la pièce, le partage du lit de l'enfant avec un adulte, surtout si celui-ci a pris de l'alcool ou de la drogue ont été incriminés [2]. Dans les pays développés, les pouvoirs publics ont lancé de grandes campagnes en faveur du couchage sur le dos et les taux de mort MSN ont chuté de manière considérable. En France, il en a été de même à partir de 1994 et le nombre de décès attribués au syn-

drome de MSN a chuté considérablement, passant de près de 1500 cas au début des années 1990 à 259 cas en 2003, soit un taux de 0,34 pour 1000 naissances vivantes (Fig. 1). Toutefois, le syndrome de MSN est un diagnostic d'élimination qui suppose qu'une exploration complète et en particulier une autopsie ont été pratiquées à la recherche d'une cause qui explique le décès. Cette baisse considérable du nombre de MSN a été observée dans tous les pays qui ont mis en œuvre des campagnes pour le couchage sur le dos. Est-elle exclusivement liée aux recommandations préventives quant aux conditions de couchage ? Des études américaines tendent à montrer qu'une partie de la baisse observée du nombre de MSN est due à un report de décès de la catégorie MSN vers la catégorie « morts de cause inconnue » et surtout de « morts par suffocation et strangulation accidentelles au lit » ou encore vers des catégories de pathologies identifiées par l'autopsie [3,4]. Le concept plus large de mort inattendue du nourrisson (MIN) est de plus en plus utilisé.

Suivant les définitions données par Flemming et al. en 2000 [2], les MIN comprennent :

- des morts inattendues, et inexplicables à l'autopsie (c'est-à-dire celles correspondant au syndrome de MSN, dont la définition est la suivante : « mort subite et inattendue d'un enfant de moins de 1 an et normalement au-delà de la période périnatale, qui reste inexplicée après une investi-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : j.bloch@invs.sante.fr (J. Bloch).

¹ Docteur J. Bloch (Institut de veille sanitaire), Docteur J. Lavaud (Smur pédiatrique hôpital Necker-Enfants-malades, Paris), Docteur C. Rambaud (Service de médecine légale de l'hôpital Raymond-Poincaré, Garches), Docteur J.-C. Falourd (Samu de Rouen, CHU de Rouen), Docteur E. Briand-Huchet (Centre de référence de la mort subite du nourrisson de l'hôpital Antoine-Bécélère, Clamart), Docteur S. Dubourdieu (Brigade de Sapeurs Pompiers de Paris), Dr C. Richard (Samu 78, hôpital A. Mignot, Le Chesnay).

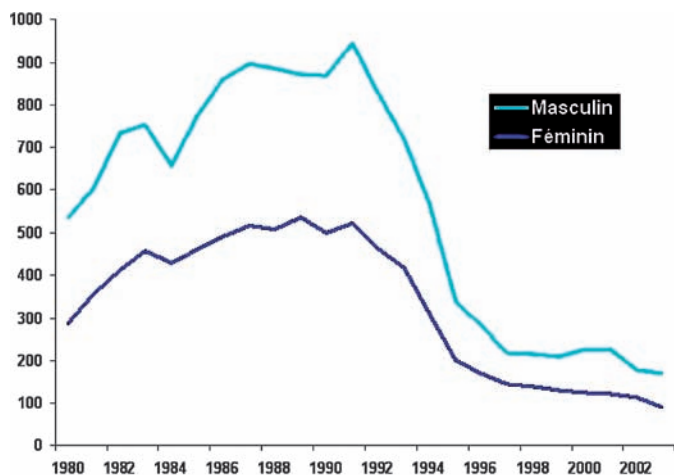


Fig. 1. Effectifs de décès classés « morts subites du nourrisson » de 1980 à 2003 (Source CépiDC).

gation approfondie, comprenant une autopsie complète et l'analyse des circonstances de la mort et de l'histoire clinique antérieure » [5] ;

- des morts survenues lors d'une pathologie aiguë qui n'avait pas été considérée par les parents, les personnes en charge de l'enfant et/ou par les professionnels de santé, comme comportant un risque vital ;
- des morts survenues lors d'une maladie aiguë et brutale, évoluant depuis moins de 24 heures chez un enfant qui était en bonne santé auparavant, ou survenue par la suite, si des soins intensifs ont été donnés dans les premières 24 heures ;
- des morts résultants de conditions pathologiques préexistantes qui n'avaient pas été identifiées auparavant par des professionnels de santé ;
- des morts résultants de toute forme d'accident, de traumatisme ou d'empoisonnement.

Les données disponibles actuellement sur les décès des nourrissons reposent sur les certificats de décès établis par les médecins au moment de la constatation du décès. Dans les cas de MIN, ceux-ci sont établis souvent avant que les résultats de l'autopsie, lorsqu'elle est pratiquée, ne soient disponibles. Or l'autopsie est loin d'être toujours réalisée et cela peut résulter d'un refus des parents ou, le plus souvent, de l'impossibilité d'organiser le transfert de l'enfant mort dans un centre hospitalier à même de réaliser la prise en charge de l'enfant et de sa famille. En 2003, d'après les certificats de décès, environ 160 décès de moins de 1 an sont survenus « de cause inconnue ou mal identifiée » à côté des 259 décès classés MSN, parfois sans autopsie. Même dans les cas qui ont fait l'objet d'une saisine de la justice, Tursz et al., dans une étude menée auprès des parquets de 3 régions et portant sur les morts d'enfants de moins de 1 an [6], ont montré que 40 % des décès sont classés « MSN » alors même qu'aucune exploration n'a été entreprise en post mortem.

2. Contexte réglementaire

Une circulaire du ministère de la Santé de 1986 a précisé la nécessité de la prise en charge des enfants décédés de manière « subite » avant l'âge de 1 an (ailleurs que dans un service de soins) vers un centre hospitalier. Cette procédure permet la réalisation des investigations nécessaires à l'identification de la cause du décès et la prise en charge psychologique des parents, voire de la fratrie à venir. La constatation de la sous-investigation des MIN, liée entre autres choses à la difficulté du transport du corps de l'enfant décédé dans un centre de référence immédiatement après le décès, a conduit la Direction générale de la santé à entreprendre la réactualisation de la circulaire en question et à demander à la Haute Autorité de santé (HAS) d'élaborer des recommandations professionnelles sur la conduite à tenir en cas de « MIN ». Bien que rares, des morts subites surviennent au-delà de l'âge de 1 an. C'est pourquoi la circulaire et les recommandations de la HAS concerneront l'enfant jusqu'à l'âge de 2 ans.

3. Recommandations pour la prise en charge des enfants de moins de 2 ans décédés de manière inattendue

La HAS recommande que les personnes ayant découvert l'enfant appellent le 15, qui dépêchera sur place une équipe médicale de Smur (service mobile d'urgence et de réanimation) ou du SDIS (service départemental d'incendie et de secours). Elle recommande que l'enfant soit transporté vers un centre de référence de MSN, pour exploration à des fins diagnostiques et prise en charge de sa famille. Elle recommande que l'équipe médicale d'intervention recueille sur place des renseignements qui permettront d'aider le médecin du centre de référence dans son diagnostic. Un modèle de fiche a été proposé par l'institut de veille sanitaire (InVS), inspiré de fiches existantes en France et du modèle proposé par le Center of Disease Control américain [7]. Y figurent des renseignements qui sont au mieux recueillis dans les suites de la découverte de l'enfant (lieu du décès) : lieu, horaires de couchage, de découverte du décès, état de l'enfant lors de sa découverte, température de l'enfant et de la pièce, description de son couchage et de sa position (objet, habits, couvertures...) lors de sa découverte, manœuvres de réanimation entreprises par l'entourage de l'enfant et/ou par les secours. Ces renseignements très précieux seront perdus s'ils ne sont pas notés par l'intervenant médical sur le lieu du décès.

La liste des examens recommandés pour l'exploration post mortem, examens biologiques, radiologiques, ainsi qu'un protocole détaillé d'autopsie sont proposés. Afin d'améliorer les statistiques nationales de décès, la HAS recommande qu'après l'autopsie, un nouveau certificat de décès soit établi apportant tous les éléments connus quant à la cause du décès.

Enfin, les circonstances dans lesquelles l'attention des intervenants doit être attirée sur la possibilité d'une mort violente non accidentelle et la nécessité d'un signalement judiciaire sont précisées ainsi que la conduite à tenir.

4. Améliorer les connaissances sur les morts inattendues des enfants de moins de 2 ans

Constatant l'absence de données actuelles françaises sur les causes et circonstances des MIN des nourrissons, l'InVS met en place une étude épidémiologique dans les départements d'Alsace, de Haute-Normandie, du Nord-Pas-de-Calais, du Rhône et certains départements d'Ile-de-France. Le champ de l'enquête est celui des décès d'enfants de moins de 2 ans de mort « en apparence » inexpliquée : sont exclues les morts violentes, accidentelles ou non accidentelles, telles que les accidents de la circulation, les défenestrations, les noyades, les victimes d'incendie, les empoisonnements, ainsi que les morts dans les suites d'une pathologie grave. L'objectif est de décrire le nombre de MIN, le pourcentage d'enfants transportés et explorés, le pourcentage de syndromes de MSN parmi les MIN explorées, et la présence ou non des facteurs de risque de ce syndrome. Elle permettra d'évaluer le respect des recommandations de la HAS.

Dans ces départements et pour tout cas de MIN de moins de 2 ans, l'équipe du Smur ou du SDIS intervenant sur place remplira la fiche de renseignements proposée par l'InVS. Le médecin du centre de référence où sera transporté l'enfant complètera le recueil par les éléments d'anamnèse et les conclusions des explorations faites. L'InVS centralisera les fiches anonymisées pour une exploitation statistique. Dans un premier temps, en attendant la parution des nouveaux textes réglementaires, certaines MIN survenues entre l'âge de 1 et 2 ans ne pourront pas être prises en charge dans les centres de référence puisqu'ils sortent du cadre des missions actuelles de ces centres. Toutefois, leur nombre n'est pas très important. À l'issue des 2 années de l'étude, en fonction des difficultés rencontrées pour l'exhaustivité du recueil, de l'évolution de la certification électronique des décès et de la généralisation de l'envoi d'un deuxième certificat après exploration post mortem, l'étude sera poursuivie en tant que dispositif pérenne de surveillance voire étendue ou au contraire arrêtée.

5. Conclusion

C'est dans l'intérêt même des familles qu'il convient d'encourager le transport de l'enfant et la pratique des examens permettant de lever les incertitudes sur ce drame, souvent source de culpabilité. La connaissance de la cause ou de l'absence de cause identifiable au décès de son enfant est une première étape indispensable pour que le deuil puisse se faire. La nouvelle circulaire du ministère de la santé et les recommandations de la HAS devraient favoriser le transport des enfants pour une meilleure prise en charge. L'étude proposée par l'InVS apportera une description épidémiologique des MIN en 2007 et 2008 sur une base démographique fixée. Ces informations pourront orienter les pouvoirs publics sur des mesures à prendre pour faire encore baisser le nombre de ces décès.

Références

- [1] Dwyer T, Ponsonby ALB, Newman NM, et al. Prospective cohort study of prone sleeping position and sudden infant death syndrome. *Lancet* 1991; 337:1244–7.
- [2] Fleming P, Blair P, Bacon C, et al. Sudden unexpected deaths in infancy: the CESDI SUDI studies 1993-1996. London: The Stationery Office; 2000.
- [3] Malloy MH, MacDorman M. Changes in the classification of sudden unexpected infant deaths: United States, 1992-2001. *Pediatrics* 2005;115: 1247–53.
- [4] Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Anderson RN, et al. Recent national trends in sudden, unexpected infant deaths: more evidence supporting a change in classification or reporting. *Am J Epidemiol* 2006;163:762–9.
- [5] Beckwith JB. Defining the sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:286–90.
- [6] Tursz A, Crost M, Gerbouin-Rérolle P, et al. Quelles données recueillir pour améliorer les pratiques professionnelles face aux morts suspectes de nourrissons de moins de 1 an ? Étude auprès des parquets. Rapport final à la Mission de recherche Droit et Justice. Ministère de la Justice. Cermes 2005; 61pp. + annexes. Consultable sur internet [http://www.sfpediatric.com/upload/2/1019/RapportMortssuspectesnourrissons\[1\].pdf](http://www.sfpediatric.com/upload/2/1019/RapportMortssuspectesnourrissons[1].pdf).
- [7] SUDI Form <http://www.cdc.gov/SIDS/deathscene.htm>.

Table ronde : La mort subite du nourrisson : actualités (SFP, DGS)

Les nouvelles recommandations pour la prise en charge des morts inattendues du nourrisson

New guidelines for care and investigation of sudden unexpected deaths in infant

E. Briand-Huchet*, A. Tursz, C. Revel

Service de réanimation néonatale, centre de référence MSN, hôpital Antoine-Béclère, APHP, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 18 avril 2007

Mots clés : Mort subite du nourrisson ; Mort inattendue du nourrisson ; Certificat de décès

Keywords: Cause of death; Death certificate; Infant mortality; Sudden infant death

1. Définition

Le terme de « Mort inattendue du nourrisson » (MIN) a été retenu afin de prendre en compte tous les cas de « décès survenant brutalement chez un nourrisson alors que rien, dans ses antécédents connus, ne pouvait le laisser prévoir ». Ce problème est en effet réel et important en France, où il correspond à environ 18 % des décès survenant avant l'âge de 1 an. Ces décès ont des causes peu claires, et sont actuellement comptabilisés dans 2 catégories « fourre-tout » de la CIM de l'OMS : les morts liées à des « symptômes ou états morbides mal définis » (comprenant la mort subite du nourrisson (MSN) et les morts de cause inconnue) et les « traumatismes » (dont les circonstances et l'intention ne sont pas toujours claires). Première circonstance de mortalité post-néonatale (environ 600 décès par an, dont environ 320 classés comme « MSN »), la MIN reste encore trop souvent non explorée et donc inexplicée, par manque d'une stratégie de prise en charge standardisée et réellement appliquée.

2. Deux saisines de la Direction générale de la santé (DGS)

Ces recommandations viennent répondre à une double saisine de la DGS : une première motivée par le problème du manque d'explorations scientifiques des nourrissons décédés de manière inattendue et donc par celui de la médiocre qualité des statistiques des causes de décès, reposant sur les causes mentionnées sur les certificats de décès avant ou en l'absence de toute exploration à visée diagnostique. Ce constat était fondé sur les résultats fournis par un rapport de l'Inserm sur les morts suspectes de nourrissons, dans le cadre du plan « violence et santé » [1].

La deuxième liée au travail de redéfinition, en cours au sein du ministère depuis 3 ans, des missions des centres de référence de la MSN dans le cadre de l'actualisation de la circulaire du 14 mars 1986 (circulaire DGS relative à la prise en charge par des centres de référence mis en place au sein d'établissements d'hospitalisation publics, des cas de MSN).

En effet, les cas de MIN nécessitent d'être pris en charge pour plusieurs raisons [2,3] : mener les investigations diagnostiques nécessaires pour établir la cause du décès [4], organiser la prise en charge et le suivi de la famille et des personnes présentes au moment du drame [5,6], identifier les décès accidentels qui pourraient être à l'origine de mesures de préven-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elisabeth.briand@abc.aphp.fr (E. Briand-Huchet).

tion, faire la part des éventuels cas de maltraitance relevant de la prise en charge judiciaire, et améliorer la qualité des statistiques de mortalité.

3. Objectifs

L'objectif de ces recommandations est donc de proposer un protocole de conduite à tenir en cas de MIN, pour une prise en charge standardisée, efficace et homogène sur l'ensemble du territoire national et appliqué à tous les cas de MIN sans préjuger de leur cause. Cela justifie que pour tous les cas de MIN des investigations soient menées au sein d'une structure hospitalière. Compte tenu de l'existence des centres de référence régionaux pour prendre en charge les cas de MSN, de leur expérience et des compétences dont ils disposent, ils apparaissent comme les structures les plus appropriées pour cette prise en charge, après avoir adapté leur organisation au texte de ces

recommandations et après avoir modifié en conséquence leur intitulé en « Centre de référence pour la Mort Inattendue du Nourrisson ».

Afin de cibler plus précisément la population des enfants concernés par ce travail, il a été proposé de fixer à 2 ans la limite supérieure de l'âge, considérant que la grande majorité des cas rapportés surviennent avant l'âge de 2 ans, et que cet âge est classiquement celui des « nourrissons ». Toutefois, ces recommandations devront être appliquées avec souplesse afin que les rares cas de décès inattendus survenant au cours de l'enfance, au-delà de cet âge, puissent être accueillis et exploités de la même manière que ceux touchant des nourrissons.

À terme, ces recommandations, et tout particulièrement celles qui proposent la mise en place de comités de revue de décès de nourrissons [7], pourront contribuer à l'élaboration d'actions prioritaires dans le domaine de la prévention, visant à réduire le nombre de décès de nourrissons.

Tableau 1

Synthèse des recommandations professionnelles [8]

« Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (de moins de 2 ans) »

Objectif : proposer un protocole à tous les professionnels concernés par le thème, pour que la « prise en charge en cas de mort inattendue d'un nourrisson » soit standardisée, harmonisée entre les différents intervenants, efficace, et homogène sur l'ensemble du territoire national, afin :

- de réaliser un ensemble d'investigations pour déterminer la cause du décès
- d'améliorer la prise en charge et le suivi de la famille
- de rendre disponibles des statistiques de mortalité fiables

Prise en charge de tous les cas de mort inattendue du nourrisson (MIN) par un centre de référence MIN

- Alerter systématiquement le centre 15 pour tous les cas de MIN
- Établir un contact et un échange d'informations systématiquement entre le centre 15 et le centre de référence MIN
- Transporter le corps de l'enfant vers un centre de référence MIN avec l'accord des parents

Quand alerter l'autorité judiciaire ?

À tout moment de la procédure, s'il apparaît un doute sur l'origine naturelle du décès, le médecin alerte les autorités judiciaires

Chaque situation doit être évaluée au cas par cas, si possible de façon multidisciplinaire, en s'appuyant sur l'ensemble des données disponibles (faisceau d'arguments)

Établissement du certificat de décès

Dans ce contexte particulier, établir le certificat de décès en 2 étapes :

lors de la constatation du décès, remplir un certificat de décès à transmettre à l'état civil :

- partie administrative : si décès non suspect cocher la case « prélèvements en vue de rechercher la cause du décès », « si décès suspect cocher la case « obstacle médico-légal »
- partie médicale : mentionner la cause la plus probable du décès

à l'issue des explorations diagnostiques : remplir un certificat médical de décès complémentaire à transmettre au CépiDc (centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès : 44, Chemin de ronde, 78116 Le Vésinet. Tel. : + 33 1 34 80 24 30 ; fax : + 33 1 34 80 24 29)

Partie médicale : mentionner les causes du décès retenues après les explorations et compléter la partie « autopsie »

Points clés de la prise en charge

Sur le lieu de l'intervention, en urgence

- Prise en charge systématiquement médicalisée de l'enfant et des parents
- Remplir une « fiche d'intervention » afin de recueillir tous les éléments d'information notés sur place
- Organiser le transport du corps de l'enfant (médecin sur place ou centre 15) en accord avec les parents

Au centre de référence MIN

- Accueil immédiat et attentionné des parents par un entretien médical et un accompagnement auprès de l'enfant
- Mener les explorations médicales à visée diagnostique le plus rapidement possible, après accord signé des parents
- Réaliser une autopsie médicale, après information et accord signé des parents selon la procédure définie dans le protocole, si possible dans les 48 premières heures
- Informers les parents des résultats des examens pratiqués
- Tous les frais (transport de l'enfant, explorations médicales, prise en charge des parents) sont à la charge du centre de référence MIN
- Proposer un soutien psychologique et/ou associatif à la famille

Modalités de suivi à moyen et long terme

- Organiser au centre de référence MIN, une confrontation multidisciplinaire pour analyser les éléments du dossier et faire une synthèse diagnostique
- Prise en charge (accompagnement, soutien psy, informations complémentaires...) ultérieure de la famille et des tiers présents lors du décès
- Évaluer la nécessité de mettre en place des comités de revue des cas de décès d'enfants, multidisciplinaires et ayant des objectifs épidémiologiques, d'évaluation des pratiques et de prévention

4. Cibles professionnelles

Ces recommandations s'adressent à tous les professionnels de santé amenés à intervenir en cas de MIN, dans l'immédiat et à plus long terme, essentiellement les médecins généralistes, les médecins urgentistes, les pédiatres libéraux et hospitaliers, les médecins légistes, les anatomopathologistes, les psychiatres et les psychologues, les professionnels de PMI et les travailleurs sociaux du secteur sanitaire ainsi que les équipes des centres de référence.

Ces recommandations s'adressent aussi aux professionnels ne faisant pas partie du domaine de la santé mais pouvant être impliqués à un moment ou à un autre, dans la prise en charge de ces situations (pompiers, police, justice, opérateurs funéraires, associations d'aide au deuil, représentants de l'administration de l'état civil...).

5. Méthodologie

L'élaboration de ces recommandations a été menée selon la méthodologie habituelle de l'HAS. Le comité d'organisation, comprenant des représentants de toutes les sociétés savantes, des institutions et des familles concernées a identifié les questions auxquelles devaient répondre les recommandations. Le groupe de travail, regroupant une trentaine de professionnels de terrain dans tous les domaines concernés a rédigé le texte des recommandations, qui a été ensuite soumis à l'avis d'un groupe de lecture. Amélioré par les suggestions du groupe de lecture, le texte final proposé par le groupe de travail a été validé par la Commission puis par le collège de l'HAS.

L'ensemble de ce travail s'appuie sur une étude approfondie de la littérature, effectuée par 2 chargés de projet, et analysée dans l'argumentaire joint aux recommandations. Pour ce thème des MIN, bien que la littérature scientifique soit abondante, le niveau de preuve scientifique des études reste insuffisant. Ces recommandations reposent donc sur un accord professionnel au sein du groupe de travail.

6. Les questions posées ont été les suivantes

- Quelle est la conduite à tenir lors du premier contact téléphonique et pour le premier intervenant sur place ?
- Quand faut-il alerter l'autorité judiciaire ?

- Quelles sont les modalités de transport du corps à recommander ?
- Quelle prise en charge hospitalière est à recommander ?
- Comment doit-on organiser le suivi des parents, de la fratrie, de l'entourage et des personnes en charge de l'enfant, à moyen et long terme ?
- Comment faut-il établir le certificat de décès dans ces situations ?
- Quelles propositions peut-on envisager pour que le coût de la prise en charge ne soit pas imputé aux parents ?
- Les comités de revue de décès d'enfants : quel est l'intérêt de la mise en place d'un comité multidisciplinaire ?

Le résumé des recommandations disponibles en intégralité sur le site de l'HAS [8] est synthétisé dans le Tableau 1.

Références

- [1] Tursz A, Crost M, Gerbouin-Rérolle P, et al. Quelles données recueillir pour améliorer les pratiques professionnelles face aux morts suspectes de nourrissons de moins de 1 an ? Étude auprès des parquets. Rapport final à la Mission de recherche Droit et Justice. Ministère de la Justice. Cermes; 2005 : 61 pages + annexes. <http://www.gip-recherche-justice.fr/recherches/rapports-recherche.htm>, <http://www.inserm.fr/fr/questionsdesante/rapports/att00003484/RapportMortssuspectesnourrissons.pdf>.
- [2] Royal College of Pathologists, Royal College of Paediatrics and Child Health. Sudden unexpected death in infancy. A multi-agency protocol for care and investigation. London: RCPATH; RCPCH; 2004.
- [3] Iyasu S, Rowley DL, Hanzlick RL, et al. Guidelines for death scene investigation of sudden, unexplained infant deaths. Recommendations of the interagency panel on sudden infant death syndrome. *J SIDS Infant Mortality* 1996;1:183–202.
- [4] Fleming PJ, Blair PS, Sidebotham P, et al. Investigating sudden unexpected deaths in infancy and childhood and caring for bereaved families: an integrated multiagency approach. *BMJ* 2004;328:331–4.
- [5] Benoit du Rey R, Briand E, Montagnon D, Centre d'accueil d'information et de recherche pour la prévention de la mort subite du nourrisson (CAIRN). La Mort Subite du Nourrisson : comment vivre sans lui ? Paris: Ellipses ed; 2000.
- [6] Garih A. La prise en charge psychologique des familles après la mort inattendue d'un enfant. *Naître et Vivre*, 2005, http://www.naitre-et-vivre.org/fichiers/documents/arlette_garih_prise_en_charge_famille_0606.pdf.
- [7] Labbé J. Comité multidisciplinaire d'examen de décès d'enfants. Expérience de Québec. *Arch Pediatr* 2005;12:666–8.
- [8] Haute Autorité de santé. Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans). Recommandations professionnelles. Saint-Denis : HAS, à paraître 1^{er} semestre 2007. www.has-sante.fr.

Table ronde : La mort subite du nourrisson : actualités (SFP, DGS)

Mort subite du nourrisson et autopsie virtuelle : la souris peut-elle remplacer le scalpel ?

Sudden infant death syndrome and virtual autopsy: scalpel or mouse?

F. Clarot, B. Proust*, D. Eurin, E. Vaz, P. Le Dosseur

Service de médecine légale, CHU de Rouen, 1, rue Germont, 76031 Rouen cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 17 avril 2007

Mots clés : Mort subite du nourrisson ; Autopsie

Keywords: Sudden infant death syndrome; Autopsy

L'autopsie est une pratique qui, en France, est tombée en désuétude. Notre époque qui se targue de tout voir, de tout explorer, et de ne rien cacher, ne veut plus savoir ce qui se passe dans l'intimité du corps humain lorsque la vie l'a quitté. Curieuse évolution, alors que le monde est fasciné par la biométrie, la carte génétique et les nanosciences... l'identité biométrique et biologique de l'homme.

Le terme d'autopsie (grec : autopsis) correspond à l'acte de « voir de ses propres yeux ». Le corps humain est inviolable, en principe. Même si l'autopsie est un acte médical effectué dans le respect du corps, de sa dignité, il reste un acte invasif puisqu'il exige une effraction du corps. À la mort d'un enfant, tout s'arrête, pour les parents. Brutalement, à l'aube de la vie. Surtout si la mort a été subite, sans période d'anticipation. Souvent aussi pour les soignants. Pourtant, comprendre le présent et parfois le passé est nécessaire, aide à préparer l'avenir. Dans cette société qui évite soigneusement la mort, qui s'en éloigne toujours un peu plus, dans laquelle même les médecins ont désormais du mal à l'approcher et à la toucher, la phrase d'Hippocrate, prononcée 430 années avant Jésus-Christ résonne de manière particulière : « voir à l'intérieur du corps sans nuire ». Les bases de l'autopsie virtuelle étaient en effet déjà posées.

1. L'autopsie virtuelle

Au début du XX^e siècle, on se pressait dans les fêtes foraines pour avoir une image de sa main aux rayons X. Les techniques ont évolué : en 1965 le magazine *Life* connaissait un grand succès en publiant les premières images de fœtus par endoscopie. Désormais c'est l'imagerie en coupes, IRM ou Scanner, qui occupe le devant de la scène grâce à ses extraordinaires capacités de visualisation 3D. Le terme d'autopsie virtuelle définit la pratique d'examen post-mortem « corps-entier » IRM et/ou Scanner avec des reconstructions multiplanaires tridimensionnelles. Les images ainsi acquises, archivées et réutilisables, peuvent être alors « disséquées » à la recherche des causes de la mort, dans un cadre scientifique ou médico-légal [1–3].

2. Une nouvelle autopsie : pourquoi ?

La croyance populaire considère que le corps humain est sacré, au sens éthique du terme, et pour certains au sens religieux. À ce titre, l'ouverture du corps après la mort, ce qui est l'image que chacun se fait de l'autopsie, peut heurter, voire effrayer les proches de la personne décédée. Après la mort d'un enfant, l'autopsie est difficile à proposer. Pourtant les familles la refusent rarement, conscientes de son intérêt car largement informées par une volonté forte des pouvoirs publics. Pour autant, peut-on encore exclusivement proposer une technique invasive, psychologiquement difficile à assumer,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Bernard.Proust@chu-rouen.fr (B. Proust).

quand l'évolution des technologies médicales peut permettre d'autres approches ? L'autopsie virtuelle est une alternative qui mérite d'être proposée, dans un but éthique et humaniste, et évaluée, dans une optique scientifique et médico-légale.

3. Intérêts de l'autopsie virtuelle

3.1. Un intérêt scientifique

L'autopsie virtuelle présente de nombreux avantages scientifiques. Elle embrasse le corps humain avec une facilité déconcertante. Elle permet de visualiser des structures anatomiques non ou mal explorées lors d'une autopsie conventionnelle (l'imagerie peut analyser des territoires difficilement accessibles à la dissection à moins de réaliser des voies d'abord délabrantes). Ainsi, il est facile de visualiser dans le cadre des morts subites du nourrisson, les jonctions chondrocostales, le squelette axial, les membres et le crâne. Les reconstructions tridimensionnelles (dites « MIP ») permettent en particulier une très bonne visualisation de l'ensemble des côtes, dont l'étude est très importante dans le cadre d'éventuelles maltraitements, compte tenu de leur valeur d'orientation [3–5].

La visualisation des structures osseuses et cartilagineuses relève plus du scanner, même si les jonctions chondrocostales peuvent être visualisées à l'IRM. En revanche, l'étude des parties molles, par exemple la recherche de lésions axonales diffuses, d'hémorragie méningée, de lésions oculaires, ou d'hématomes superficiels est du domaine de prédilection de l'IRM [6].

L'inhalation, fréquemment décrite dans les morts subites, est parfaitement identifiée par l'imagerie radiologique qui permet même d'orienter vers son caractère vital ou non vital. Étant donné la fréquence des pathologies infectieuses chez les nourrissons, l'imagerie peut aussi explorer le carrefour aérodigestif et l'appareil pulmonaire [7,8]. L'IRM pourrait aussi permettre de déceler des cardiopathies ou des anomalies vasculaires, d'autant que l'examen pratiqué post-mortem n'est pas artéfacté par les mouvements.

Cet examen est également très utile pour repérer et analyser d'éventuelles lésions de réanimation, surtout lorsque les gestes ont été pratiqués par des proches non expérimentés.

Sur le plan technique, l'imagerie offre la possibilité de compléter l'exploration par des ponctions et des biopsies dirigées afin d'effectuer des prélèvements anatomopathologiques et toxicologiques [9].

Enfin, l'imagerie tridimensionnelle en coupes autorise une étude sans modification des rapports anatomiques, « organes en place », ce qui est par exemple utile dans les cas de blessures pénétrantes, mais aussi pour analyser le retentissement local d'une anomalie congénitale.

3.2. Rapidité et reproductibilité

L'autopsie virtuelle présente 2 avantages non négligeables : tout d'abord, sous réserve d'un accès fléché et organisé au plateau technique, elle offre une rapidité d'exécution que l'auto-

psie conventionnelle ne peut approcher. En effet, l'acquisition tomographique du volume d'un corps, et plus particulièrement d'un enfant, ne prend actuellement que quelques minutes, voire quelques dizaines de secondes avec les scanners les plus récents [1,2]. Ensuite, la reconstruction volumique peut être effectuée en quelques minutes avec des consoles puissantes, type Silicon Graphics Prism. Ce gain de temps considérable par rapport à une autopsie conventionnelle réduit l'attente des familles et les délais pour leur restituer le corps, si l'examen d'imagerie n'est pas suivi d'une autopsie conventionnelle. Enfin, une fois le volume acquis et archivé de façon adaptée, l'examen peut être réutilisé à tout moment, les coupes peuvent être reconstruites selon n'importe quel axe, certaines structures éliminées, d'autres isolées, et cela sans altération des données brutes initiales. « Une autopsie ne se refait pas », alors qu'une autopsie virtuelle peut être recommencée à l'infini.

3.3. Coût

La rapidité de l'autopsie virtuelle présente un autre avantage : son coût. Contrairement à l'autopsie conventionnelle, dont la durée oscille entre 3 à 4 heures, qui mobilise 1 ou plusieurs techniciens, l'autopsie virtuelle utilise un plateau technique déjà équipé, avec un personnel dédié. La réduction importante du temps de prise en charge des corps engendre des coûts plus bas. L'autopsie virtuelle permet aussi de s'affranchir des coûts de stockages, puis de destruction des prélèvements biologiques qui accompagnent quasi systématiquement les autopsies traditionnelles.

3.4. Un examen vécu comme plus « humaniste »

Personne ne souhaite qu'un membre de sa famille « bénéficie » d'une autopsie. Il y a parfois des interdits religieux, difficiles à lever malgré une bonne information sur l'intérêt de cet acte. L'imagerie permet de faire bénéficier ces familles d'un examen compatible avec leur croyance et acceptable pour leur travail de deuil.

4. Place de l'autopsie virtuelle

Bien que l'autopsie demeure actuellement la technique de référence pour l'identification des processus pathologiques chez le sujet décédé, l'imagerie a une place à conquérir dans la stratégie diagnostique post-mortem. En effet, la tomographie et surtout l'IRM ont une capacité d'analyse qui leur permet d'offrir une étude anatomique interactive, adaptée aux hypothèses diagnostiques et ciblée sur des zones d'intérêt. Reste néanmoins à identifier la place de l'imagerie dans la stratégie diagnostique post-mortem qui propose classiquement 4 étapes : l'examen externe du corps, l'autopsie avec étude macroscopique des organes, l'examen anatomopathologique et les examens biologiques, notamment toxicologiques.

D'un point de vue chronologique, la logique veut que l'examen d'imagerie ait lieu avant toute modification du corps, c'est-à-dire avant même l'examen externe et surtout

avant tout prélèvement susceptible d'induire des modifications ou d'entraîner des lésions corporelles. La place de l'imagerie au sein de la stratégie diagnostique est moins simple à déterminer. En effet, la valeur de l'imagerie n'est encore pas validée et ses indications ne sont pas définies. Des études sont nécessaires, mais il semble d'ores et déjà possible de prévoir 3 hypothèses de travail :

- le cas où l'imagerie est nécessaire et suffisante pour répondre à la question posée ;
- le cas où l'imagerie n'apporte pas d'éléments significatifs ;
- le cas où l'imagerie est un complément de la procédure actuelle, en apportant des éléments d'information supplémentaire, qui restent néanmoins insuffisants pour répondre à eux seuls à la question posée.

5. Perspectives, recherche et développement

La recherche en imagerie post-mortem est indispensable, au moins pour 3 raisons :

- tout d'abord dans un but humaniste. Cette possibilité de dissection sans scalpel permettrait de proposer une alternative à la diminution drastique du nombre d'autopsies à visée scientifique, liée à la fois à une évolution sociale (qui éloigne de la mort) et à une désaffection du corps médical pour la corrélation anatomo-clinique. De même, cette alternative pourrait être proposée lorsque l'autopsie est proscrite pour des raisons religieuses. Le renouveau intellectuel étayé par les nouvelles techniques d'imagerie va permettre d'accroître le nombre d'autopsies et la masse de données collectées ;
- ensuite dans un but scientifique, afin de définir une sémiologie post-mortem (lésionnelle et temporelle), des indications, et des procédures standardisées et rationalisées, qui valideront l'examen et la valeur probante de ses résultats ;
- enfin dans un but économique, car la charge d'examens autopsiques est lourde pour la société, pour les services et pour les centres hospitaliers, et l'imagerie permettrait une diminution du coût global des procédures, notamment en termes de temps opératoires.

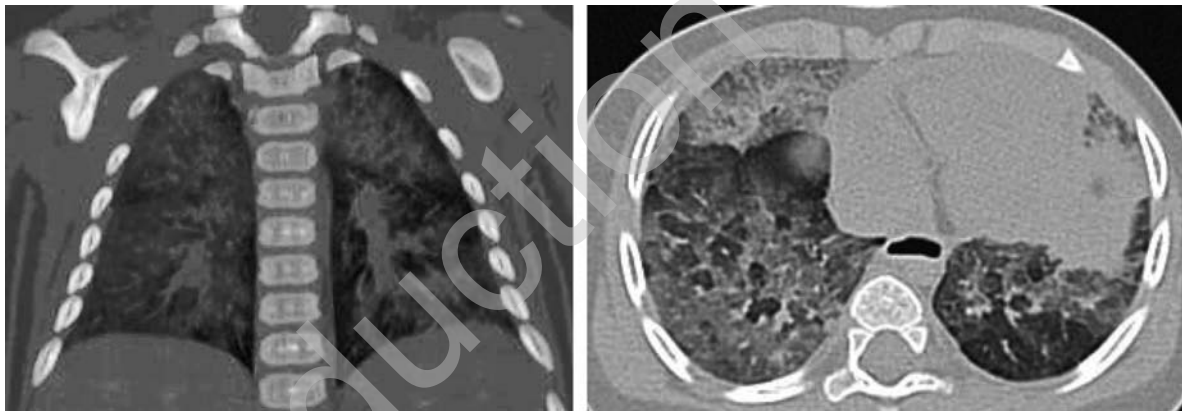


Fig. 1. Acquisition axiale en coupes fines, fenêtre pulmonaire, mettant en évidence des signes d'inhalation massive.

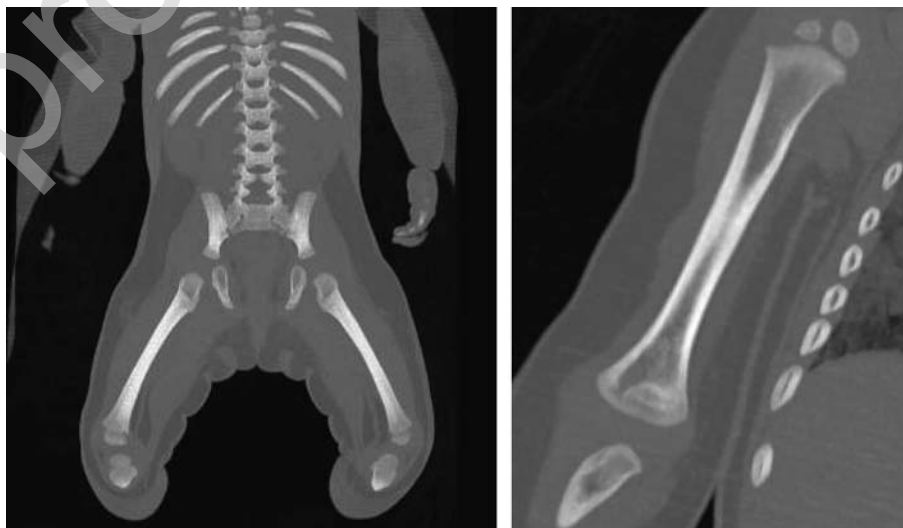


Fig. 2. Reconstructions MIP en fenêtre osseuse (recherche de lésions traumatiques non accidentelles).

6. Cas clinique

La petite N.B. âgée de 8 mois, est retrouvée en état de mort apparente chez sa nourrice, dans son lit, en décubitus dorsal. Des vomissements sont présents dans le lit et au niveau du visage de l'enfant. Une autopsie est demandée mais il est décidé préalablement de pratiquer un scanner corps entier et un examen externe. Le scanner révèle des opacités bronchopulmonaires diffuses à prédominance gauche (Fig. 1). Les reconstructions MIP ne révèlent aucun élément traumatique osseux (Fig. 2). Compte tenu de la normalité de l'examen externe, aucune autopsie n'est pratiquée, et le corps peut être rendu rapidement à la famille. Le diagnostic final est celui d'asphyxie mécanique par suffocation secondaire à une inhalation massive de lait.

Références

- [1] Dimhofer R, Jackowski C, Vock P, et al. Virtopsy: minimal invasive, image guided virtual autopsy. *Radiographics* 2006;26:1305–33.
- [2] Poulsen K, Simonsen J. Computed tomography as routine in connection with medico-legal autopsies. *Forensic Sci Int* 2007 (à paraître).
- [3] McGraw EP, Pless JE, Pennington DJ, et al. Postmortem radiography after unexpected death in neonates, infants, and children: should imaging be routine? *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1517–21.
- [4] Bardainne M, Rolland Y, Treguier C, et al. Contribution du scanner crânien post-mortem à l'étude de la mort subite du nourrisson. *Arch Pediatr* 1996;3:661–7.
- [5] Oyake Y, Aoki T, Shiotani S, et al. Postmortem computed tomography for detecting causes of sudden death in infants and children: retrospective review of cases. *Radiat Med* 2006;24:493–502.
- [6] Biousse V, Suh DY, Newman NJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Shaken Baby Syndrome. *J Ophthalmol* 2002;133:249–55.
- [7] Tumer AR, Tumer L, Bilge Y. Sudden unexpected child deaths: forensic autopsy results in cases of sudden deaths during a 5-year period. *J Trop Pediatr* 2005;51:131–5.
- [8] Jackowski C, Dirnhofer S, Thali MJ, et al. Postmortem diagnostics using MSCT and MRI of a lethal streptococcus group A infection at infancy: A case report. *Forensic Sci Int* 2005;151:157–63.
- [9] Aghayev E, Thali MJ, Sonnenschein M, et al. Post-mortem tissue sampling using computed tomography guidance. *Forensic Sci Int* 2007;166:199–203.

Table ronde : Aspects relationnels et éthiques en pédiatrie :
expériences acquises en oncologie pédiatrique (SFCE)

L'annonce en oncologie pédiatrique

The truth disclosure in paediatric oncology

F. Méchinaud

Unité d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, hôpital d'Enfants, quai Moncoussu, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Oncologie ; Annonce ; Information

Keywords: Oncology, medical; Informed consent; Patient participation; Parent-child relations; Truth disclosure; Child

L'annonce est une étape décisive de la prise en charge en oncologie pédiatrique. Elle est décisive à double titre, d'une part, par la charge émotionnelle qu'elle mobilise à court et long terme et d'autre part, par l'impact qu'elle a dans le consentement de l'enfant et de ses parents au projet de soin. Ce consentement suppose une compréhension suffisante des enjeux pour participer à la décision. La charge émotionnelle est une entrave à une intégration optimale des enjeux. Émotion et raison doivent cohabiter. En ces termes, l'annonce résume la complexité du soin à l'autre qui doit allier une dimension technique et scientifique avec sa plus grande rigueur et une dimension d'humanité et de bienveillance. Le moment de l'annonce est le moment où la vie de la famille bascule brutalement. C'est comme si la famille entrait soudain dans un nouvel espace social : celui de la maladie. C'est pour l'aider dans ce cheminement que le dispositif d'annonce a été pensé dans le cadre du plan Cancer. L'annonce doit accompagner ce qui s'inscrit dans une rupture avec de nouveaux repères, mais aussi dans le même temps préserver la continuité.

1. Le dispositif d'annonce

1.1. Une attente des usagers

Lors des états généraux du cancer, les patients ont exprimé leur souhait d'une plus grande attention des équipes soignantes à cette étape. Les associations de parents entendues lors de la préparation de la circulaire d'organisation des soins en cancéro-

logie ont aussi insisté sur cette étape. Aussi, a-t-il été engagé, dans le cadre du plan cancer, une réflexion autour de l'annonce [1–3] ? Il a donc été proposé à certaines équipes de travailler dans le cadre d'une expérimentation de ce qui a été décrit comme le dispositif d'annonce. Ce dispositif a pour vocation de constituer un cadre et ne représente en rien une recette. Le cadre n'est que le cadre, et le questionnement sur le contenu et le rôle de chacun des partenaires doivent être sans cesse réactivés.

1.2. Un dispositif plus qu'une consultation d'annonce

Le cadre a les vertus que l'on connaît : il permet de contenir et d'accompagner, de donner des repères pour ne pas s'égarer dans ce champ mouvant de l'émotionnel. Il impose une réflexion préalable à toute consultation d'annonce. Pour autant, il ne doit pas figer le processus qui, par essence, doit s'adapter à un enfant et ses parents, et demeurer profondément réactif. Pour rester réactif il doit s'inscrire dans le temps. Pour permettre les allées et venues de l'appréhension progressive de la réalité et de la liberté d'expression, l'annonce doit s'inscrire dans un cheminement que tente de baliser ce qui a été décrit non plus comme une consultation d'annonce mais comme un dispositif. Il débute dès l'accueil de l'enfant et ses parents et a vocation à se poursuivre au fil des étapes de la maladie.

1.3. Expérimentation et cahier des charges du dispositif d'annonce

La plupart des équipes impliquées dans l'expérimentation ont mis en place un dispositif comportant un temps médical

Adresse e-mail : fmechinaud@chu-nantes.fr (F. Méchinaud).

et un temps soignant. Dans l'évaluation qui a été faite de cette expérimentation, les focus groupes-usagers mis en place par la Ligue contre le cancer ont fortement valorisé ce temps soignant. En permettant de remettre le projet de soin dans une perspective très pratique, l'accompagnement soignant donne du contenant à l'angoisse très réelle liée au diagnostic. Aussi, lors de la généralisation du dispositif d'annonce, des moyens financiers ont été fléchés spécifiquement pour ce temps soignant de l'annonce. Parallèlement, un certain nombre de repères était proposé pour guider cette démarche.

1.3.1. Temps médical

Le temps médical est, en théorie, au moins scindé en 2 étapes : l'une ayant pour objectif de nommer la maladie et de positionner la réunion de concertation multidisciplinaire comme lieu de discussion collégiale et de proposition thérapeutique, l'autre de discuter les conclusions de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et de finaliser un projet personnalisé de soin. Il est rappelé aussi les conditions matérielles d'une annonce respectant intimité et confidentialité : un endroit calme et un temps dédié.

1.3.2. Temps soignant

Le temps soignant a pour objectif de reprendre le projet de soin pour en préciser les modalités pratiques, de repérer les besoins en termes d'accompagnement social et psychologique, de mettre en lien le patient avec des services de soins de support (douleur oncopsychologique, réhabilitation...).

1.3.3. Lien

Le lien doit être fait avec le médecin traitant dans les meilleurs délais. L'évaluation de l'expérimentation du dispositif d'annonce a montré que plus de 75 % des patients consultaient leur médecin traitant dans les 48 h suivant l'annonce : aussi, il apparaît déterminant que ce dernier soit informé de la façon la plus exhaustive et en temps réel.

1.4. Limites du dispositif

Si ce travail autour du cadre permet de donner des repères et des limites, il ne règle pas les questions de fond sur le positionnement de chacun des acteurs, sur le contenu de ce qui est partagé entre l'enfant, ses parents, et les soignants. Mais se questionner autour du cadre permet aussi de se poser les questions fondamentales de ce qui se joue à cette phase de l'annonce et vers quelles pistes de réflexion s'orienter avec les spécialistes de l'éthique, les parents et les enfants.

2. Questions

La question principale reste, dans le contexte d'une émotion intense, de permettre à l'enfant et à ses parents d'approcher au mieux la réalité de la situation pour participer à la décision par le biais du consentement. Envisager le positionnement des uns et des autres permet peut-être d'approcher cette question. La pédiatrie offre une configuration très spécifique avec une relation triangulaire impliquant parent enfant et soignant. Cette

configuration apparaît très réactive. Il existe toujours une médiation possible ce qui, certes, occasionne des conflits mais aussi autorise les progrès.

2.1. Place de l'enfant

C'est lui le sujet, et sa place doit être envisagée avec beaucoup d'attention.

La loi nous le prescrit, qu'il s'agisse de la convention de New York sur les droits de l'enfant, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des patients ou la directive européenne sur la recherche clinique [4–6]. L'enfant doit être informé sur son état de santé et son consentement doit être recherché en tenant compte de son âge et de sa maturité.

L'enfant nous le dit. Dans une étude sociologique relative à la recherche clinique chez l'enfant, Madame Aubert Fourmy a évalué le ressenti de 78 enfants non malades entre 6 et 12 ans. Il ressort que l'enfant distingue très bien information et consentement. Dès six ans les enfants veulent être informés et ce par le médecin, mais ils dédient à leur parent le consentement, alors qu'après neuf ans les enfants souhaitent avoir leur mot à dire [7]. La participation de l'enfant aux premiers entretiens est rapportée par les parents comme un élément positif dans la gestion de la détresse induite par l'annonce [8]. Cet effet positif demeurerait même lorsque le pronostic était décrit comme sévère et la présence de l'enfant n'avait pas altéré la précision du pronostic entendu par les parents et donné par les médecins.

2.2. Positionnement de l'équipe soignante

2.2.1. Médecins

Plusieurs questions concernent le juste positionnement des médecins. Lors de ces entretiens, doit-il être seul ou accompagné d'un autre médecin d'une infirmière ? Doit-il être nécessairement un médecin senior ? Un junior peut-il aussi prendre en charge l'annonce ? Doit-il être formé spécifiquement à la consultation d'annonce ? Quelle pourrait être cette formation ? Quelle doit être l'information partagée ? Il existe des ébauches de réponse dans les témoignages des parents et dans certaines études publiées.

- Beaucoup de parents insistent sur l'intimité de l'entretien, et la multiplication des participants peut les priver d'une certaine liberté d'expression. Certes les médecins peuvent souhaiter avoir des témoins de ce qui a été dit dans le contexte de la judiciarisation de la relation de soin. La question est en fait plus ce qui a été entendu que ce qui a été dit.
- Favoriser les conditions qui permettent aux parents d'être le plus libre possible est l'objectif prioritaire : libres d'exprimer leur incompréhension, leurs réticences, et surtout leurs émotions car il n'est pas question d'écarter ou refuser toute émotion. Et toute la gamme émotionnelle peut être mobilisée, de la grande détresse à l'agressivité ou à la négation de l'annonce. Il est important de souligner que les conditions matérielles, le climat de l'entretien, les mots utilisés, les réponses faites, les expressions (empathie, fuite,...) restent ancrés dans une histoire faite d'un avant et d'un après.

- La liberté de parole du médecin est aussi un enjeu majeur. Sans doute, l'âge et l'expérience permettent de prendre un peu de distance avec ses émotions. Une étude anglaise randomisée a montré qu'il y avait aussi un savoir-faire acquis par formation. Elle montrait une différence significative dans la conduite des entretiens selon que les médecins étaient formés ou non [9].
- Quant au contenu il doit être le plus précis possible en particulier pour ce qui concerne le pronostic. Une étude publiée récemment montre que malgré la détresse occasionnée par les éléments du pronostic, les parents estiment que ces éléments sont nécessaires pour participer à la discussion et garder l'espoir [8]. Les parents exprimaient leur plus grande faculté à participer au processus décisionnel et à garder l'espoir si les données étaient exprimées de façon précise, même si ces données pronostiques étaient sombres. Les ressorts de l'espoir sont donc complexes et dire le pronostic, précisément même s'il est sombre, n'empêche pas d'espérer. Adapter l'information à la réaction supposée des parents sur la base du ressenti du médecin conduit à moins bien informer certains parents. Cette position apparaît inadéquate car elle préjuge des compétences de l'autre et ne le respecte pas dans son autonomie et sa liberté de décision. Pour être précise, cette information doit être parfaitement maîtrisée et les juniors peuvent à ce niveau être en difficulté par leur compétence moins assurée. Il faut entrer alors dans le champ de la pédagogie. La parfaite maîtrise des enjeux et du raisonnement qui sous-tend la décision, y compris dans ses aspects incertains, est sans doute un élément important. La discussion multidisciplinaire est en cela l'élément qui consolide le contenu. L'effort pédagogique permettra aux parents et à l'enfant d'appréhender progressivement les enjeux. Les outils pédagogiques sont importants. Il existe des outils pour les parents et pour les enfants, livrets, bandes dessinées, films, dessins animés. Ces outils peuvent être manipulés, pris, laissés, et repris, et sont intéressants par leur permanence. Les outils ne sont que des outils et ne répondent pas à la demande affective des parents et des enfants. Les questions de la confiance et de l'espoir ne peuvent être adressées sans un échange laissant place à l'émotion.

2.2.2. Soignants

Il est clair que les soignants ont un rôle important dans l'annonce, et l'expérimentation du dispositif d'annonce l'a bien montré. Cette reconnaissance est une étape significative dans l'évolution du rôle propre des infirmier(e)s. L'autonomie et la compétence des infirmier(e)s sont ainsi valorisées. La consultation soignante n'est pas une simple participation de l'infirmier(e) à la consultation du médecin mais un moment d'autonomie pour décrire, accompagner le projet de soin et repérer les difficultés des parents. Par leur connaissance quotidienne et très pratique, les infirmier(e)s redonnent une dimension que les parents peuvent appréhender. De surcroît, les parents seront amenés à devenir des soignants dans la vie de tous les jours et c'est le début d'un compagnonnage qui s'amorce dans le dispositif d'annonce. Ce compagnonnage est

souvent tel que les parents deviennent des soignants compétents et au combien motivés pouvant parfois même rentrer en compétition avec les infirmier(e)s !

2.2.3. Les enseignants

Ils ont un rôle essentiel dans le dispositif : ils vont porter la continuité du projet éducatif et représenter une permanence de certains repères qui va aider parents et enfants à intégrer ce qui leur arrive dans une dynamique cohérente avec un « avant » qui s'inscrit dans une projection vers l'avenir qui aide à étayer l'espoir.

2.2.4. Les travailleurs sociaux

Rentrer dans le monde de la maladie c'est pénétrer un nouvel espace social où il faut repenser toute l'organisation de la vie. La précarisation de la santé est souvent facteur de précarisation économique. Le travailleur social est donc là pour accompagner les parents dans cette nouvelle organisation autant que pour débloquer des aides financières.

2.2.5. Cohérence de l'équipe

La question de la cohérence de l'information est critique et il est fondamental que le partage autour du projet de soin de chaque enfant soit régulier. Le contenu de ce qui est partagé est une vraie question et chaque équipe soignante doit élaborer ses propres modalités d'échange. Au-delà de la RCP qui travaille autour de la décision il doit exister un partage autour du projet de soin dans toutes ses dimensions médicales, familiales, éducatives, sociales. Dans ce partage, la question du respect de la confidentialité et de la nécessaire intimité doit être gardée en perspective.

2.3. Positionnement des parents

Les parents ont autorité dans la décision et doivent être en mesure d'assumer leurs droits et leurs devoirs. Cet enjeu n'est peut-être pas réaliste et les parents rapportent la sidération vécue au moment du diagnostic et la difficulté d'investir l'autorité décisionnelle qui leur appartient. Cette sidération de la parentalité les force à adopter une posture contrainte de confiance « obligée » ou de défiance « obligée » en fonction de leur histoire et notamment de leur ressenti positif ou négatif par rapport au corps médical. Ainsi, certains parents avouent avoir signé le consentement sans en appréhender tous les enjeux mais en faisant confiance au corps médical, d'autres avoir refusé de signer conscients de leur incompétence au moins momentanée pour apprécier la situation. Cette situation évolue le plus souvent vers un terrain de confiance assis sur une compréhension mieux assurée des enjeux et sans doute aussi sur un tissage relationnel progressif. C'est insister sur la nécessaire place donnée au temps. Ainsi, est-il possible de valider le partage de la décision concernant la stratégie au fil du temps au-delà de la signature du consentement.

Cela ne veut pas dire que l'information doit être partielle et progressive. L'étude de Mack et al. insiste au contraire sur la précision des données souhaitée, en particulier, en termes de pronostic [8]. Les parents doivent à la fois garder l'espoir et

simultanément se préparer à l'éventualité de l'échec. Seule une information précise peut les aider à le faire.

L'information doit être délivrée avec des mots et une représentation qu'ils peuvent appréhender. Le respect de la langue d'origine est souhaitable quand la maîtrise du français n'est pas parfaite. Il faut alors s'assurer que le discours de l'interprète est aussi fidèle que possible. Le risque d'une adaptation culturelle du médecin basée sur des préjugés s'ajoute à une traduction imprécise et expose les parents à une information parcellaire.

La participation des parents à la décision dans le cadre du consentement suppose une liberté de parole qui doit être favorisée [10]. On doit toujours s'interroger sur les conditions de cette liberté : l'intimité en est probablement une ; l'écoute des soignants avec la façon dont ils vont laisser de l'espace en particulier en posant des questions ouvertes en est une autre. Il est sans doute aussi important de préciser les enjeux de la décision, les priorités décisionnelles exprimées par les médecins sur la base d'une discussion pluridisciplinaire, l'autorité décisionnelle déléguée aux parents et ses limites fixées par le droit. Il est clair que dans la discussion 2 variables vont intervenir : la probabilité de guérir et l'existence ou non d'alternative thérapeutique. L'assurance du soignant sous-tendue par des données scientifiques et théoriques et par son expérience est fondamentale pour instaurer un climat de liberté de parole. Il faut sans doute aussi adresser la question de la confiance sans trop de passion et envisager avec les parents la possibilité d'un deuxième avis. Cette question du deuxième avis est importante. « Qu'est ce qui nous prouve que l'équipe qui prend en charge notre enfant est une bonne équipe ? » : voilà la question essentielle. La compétence de l'équipe est donc très directement adressée. C'est l'expression au quotidien de cette compétence

qui réassure mais aussi la confirmation par une deuxième équipe.

S'interroger sur l'annonce conduit donc à s'interroger sur la dimension pédagogique et le transfert de compétence, à s'interroger sur les ressorts de la confiance et de l'espoir, et à adresser les enjeux de la décision et du respect de l'autonomie. Parents, médecins et spécialistes des sciences de l'homme ont encore en ce domaine un champ d'investigation très vaste.

Références

- [1] Dispositif annonce - Plan cancer mesure 40 : recommandation pour la mise en place du dispositif annonce dans les établissements de santé.
- [2] Circulaire 161 DHOS/2004 du 29 mars 2004 relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique.
- [3] Circulaire DHOS/SDO /2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
- [4] Convention de New York relative aux droits de l'enfant (article 12).
- [5] Loi n 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des patients et à la qualité du système de santé.
- [6] Directive 2001/20/EC du 4 avril 2001 de la communauté européenne relative à la recherche clinique.
- [7] Aubert Fourmy. L'information et la décision en oncologie pédiatrique-XXIIème journée d'oncologie pédiatrique.
- [8] Mack JW, Wolfe J, Grier HE, et al. Communication about prognosis between parents and physicians of children with cancer: parents preferences and the impact of prognostic information. *J Clin Oncol* 2006;24:5265–70.
- [9] Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a cancer research UK communication skills training model for oncologist: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650–6.
- [10] Spinetta JJ, Masera G, Jankovic M, et al. Valid informed consent and participative decision making in children with cancer and their parents: a report of the SIOP Working committee in psychosocial issues in pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:244–6.

Table ronde : Aspects relationnels et éthiques en pédiatrie :
expériences acquises en oncologie pédiatrique (SFCE)

Essais thérapeutiques en oncologie pédiatrique : le point de vue de l'enfant et de ses parents

Clinical research in pediatric oncology department: children and parents opinion

J.-C. Languille

Union des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou de leucémie (UNAPECLE), 354, route de Ganges, 34090 Montpellier, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Essais thérapeutiques ; Information et consentement ; Cancer

Keywords: Child; Clinical research; Informed consent; Cancer

Dans les années 1970/1980, la médecine ne se souciait guère de l'avis des parents ou même de l'enfant malade pour appliquer un traitement ou un semblant de « protocole ». Il s'agissait à ce moment-là de « guérir » un maximum de cas, passant parfois outre les conséquences secondaires de certains traitements osés dans l'urgence sans une réflexion globale à long terme.

Devant les interventions de plus en plus pressantes de l'entourage des malades, de comités d'éthique ou d'associations, il a fallu légiférer les actes et les clarifier avant leur mise en application. La loi Huriet-Serusclat de 1988 protège ainsi les personnes, enfants et adultes qui participent à une recherche biomédicale. De plus, des Comités de protection des personnes examinent ces projets de recherche en pédiatrie et aucun essai ne peut commencer sans leur autorisation. L'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) vient renforcer cet examen en matière de conditions de sécurité des essais. L'on va même jusqu'à établir une loi du 9 août 2004 qui définit la qualité de l'information à recevoir.

1. Consentement

Le médecin doit obtenir la signature des parents, et aussi selon l'âge celle de l'enfant, au bas du « consentement éclairé » pour inclure l'enfant malade dans un essai thérapeutique [1]. « Le triumvirat d'entière confiance » est ainsi formé par l'enfant malade, ses parents et le médecin. Ils ont dialogué ensemble, se sont expliqués sur « le meilleur traitement » à appliquer lors de la consultation d'annonce aujourd'hui définie par des règles communes élaborées par les soignants et les associations de parents. Cependant, ce « triumvirat » se voit quelque peu « enfermé » par cette obligation légale de visa d'un document écrit définissant un traitement et son déroulement, acte qui intervient de plus dans un moment particulièrement difficile psychologiquement qu'est l'annonce du diagnostic d'un cancer chez un enfant.

Bien souvent l'urgence de commencer les traitements, pousse la grande majorité des parents à apposer leur signature sur le document sans totalement analyser l'information donnée. Et pourtant, la compréhension et les termes employés ont toute leur importance. Les parents qui subissent le « cataclysme » de l'annonce d'un cancer chez leur enfant, n'enregistrent aucune autre information pendant un laps de temps variant de quelques

Adresse e-mail : jclanguille@aol.com (J.-C. Languille).

heures à plusieurs semaines. Comment leur demander dans ces conditions de faire la distinction entre traitement de référence, essai comparatif, essai thérapeutique, investigateur principal, protocole, randomisation, essai de phase II, de phase I, surtout lorsqu'on y ajoute de simples termes qui leur deviendront courants dans le temps comme cathéter, chimiothérapie, radiothérapie, aplasie, myélogramme, etc.

Lorsque nous arrivons dans un service d'oncologie pédiatrique, peu d'entre-nous, parents, ont été confrontés à l'usage de ces termes médicaux surtout appliqués aux enfants. Cette connaissance qui deviendra peu à peu notre expertise de « parents d'enfants traités pour un cancer », ne s'approfondira qu'au fur et à mesure du déroulement de la maladie. Pour aider ces parents à signer en toute connaissance de cause, il faut que l'équipe médicale démontre toute sa capacité à obtenir l'entière confiance de la famille. Elle pourra alors poursuivre le déroulement du traitement sans que les parents ne se sentent « responsables » du fait de la présence d'un document qu'ils ont signé. Ce travail de mise en confiance dépendra du degré d'approche psychologique dont pourra faire preuve l'ensemble de l'équipe médicale pour s'adapter à chaque cas familial. Il faudra apprendre, avec l'aide des associations, à parler le même langage et à écrire des documents et des notes d'information compréhensibles par tous. Il faudra consacrer du temps à expliquer aux parents, répondre à leurs questions, et surtout éviter qu'ils ne trouvent des informations contradictoires capables de remettre en question le bon déroulement des soins. C'est à ces conditions que la confiance sera maintenue tout au long du traitement.

L'obligation d'obtenir une signature sur un document légal pour inclure un enfant dans un essai thérapeutique en oncologie pédiatrique passe donc par des phases délicates mais nécessaires, dans un moment où l'écoute des parents est perturbée par l'annonce du diagnostic. Pour garder toute sa valeur, elle doit être préparée par tous.

2. Intérêt de la recherche clinique en oncologie pédiatrique

Des enquêtes ont été menées sur la perception de la recherche clinique parmi les enfants et leurs parents [2].

2.1. Chez les parents

Force est de constater qu'une grande majorité de parents pense que la recherche clinique est indispensable : qu'il en va « de l'intérêt de son enfant », « que cela peut profiter aux autres », « qu'il faut faire progresser la recherche », « que la compétence du médecin ne peut-être remise en cause ». Cela démontre aussi que « l'alliance thérapeutique » obligée par la maladie entre l'enfant, ses parents, le médecin, est la base

même de la réussite de la mise en place des essais thérapeutiques en oncologie pédiatrique.

2.2. Pour les enfants

Les enfants ne peuvent quant à eux n'être participants dans cette démarche légale qu'à partir du moment où leur âge, leur capacité de compréhension, leur permettent d'exprimer un avis. Ce dernier sera bien sûr très influencé par le ressenti de leurs parents après le diagnostic d'annonce, et encore une fois à la confiance qui aura pu être établie avec le médecin. Là aussi, le moment choisi pour l'explication nécessaire ou demandée, l'emploi de mots ou d'expressions simples et adaptées, permettront l'existence de ce climat et de cette relation de confiance recherchés.

L'enfant malade a besoin de sentir auprès de lui un médecin qu'il pourra désigner comme un « professionnel très compétent ». En matière de consentement, il s'appuiera le plus souvent sur l'avis de ses parents. Il est également important d'expliquer aux enfants les méthodes de traitement, les médicaments employés, les examens nécessaires, car ils pourront le vérifier par eux-mêmes en lisant tout simplement le nom sur la boîte ou le sachet du médicament, le nom de la salle d'examen écrite sur la porte dans le couloir, et cette approche est aussi un des éléments dans la mise en confiance. La nécessité de « l'explication » donnée aux enfants d'une part par les parents et d'autre part par les soignants dans un même « langage » se ressent dans le résultat des études menées auprès des enfants sur leur participation au consentement éclairé.

La recherche clinique en oncologie pédiatrique est perçue comme une nécessité et parfois même un espoir extraordinaire par des parents et des enfants qui connaissent l'issue parfois fatale de cette maladie. Cet espoir ne doit pas être confisqué par des informations et des comportements médiocres qui enfonceraient les familles dans le doute et la culpabilité. Le non-respect de cet espoir entamerait une confiance parfois fragile établie entre les parents et une équipe soignante qui doit rester garante de la qualité des soins et de son humanité. À ce titre, la recherche clinique ne doit pas être utilisée à d'autres fins que d'améliorer les traitements ou de sauver un enfant et elle doit avoir toute sa place dans le schéma thérapeutique proposé à chaque enfant.

Références

- [1] Groupe de réflexion et de recherche au sein de l'espace éthique AHP : livret d'information « mon enfant et la recherche en cancérologie ».
- [2] Chantal Aubert-Fourmy, médecin généraliste, et Catherine Vergely, association Isis : consentement éclairé en oncologie pédiatrique—expérience et point de vue d'une association de parents.

Table ronde : Aspects relationnels et éthiques en pédiatrie :
expériences acquises en oncologie pédiatrique (SFCE)

Annoncer des risques en oncologie pédiatrique : aspects éthiques et relationnels

Announcing risks in paediatric oncology: ethical and relational aspects

E. Seigneur*, et le groupe de réflexion et de recherche au sein de l'Espace éthique APHP :
« Parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie »¹

Département d'oncologie pédiatrique, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 17 avril 2007

Mots clés : Cancer ; Annonce ; Éthique

Keywords : Cancer; Paediatrics; Risks; Ethics

L'évolution relativement récente de l'oncologie pédiatrique, caractérisée par des taux de guérison de plus en plus importants, rend la question de « l'après » et du devenir déterminante. Le choix de traitements entraînant, à efficacité égale, moins d'effets secondaires, moins de risques et moins de séquelles est au cœur de la réflexion des soignants.

Alors que l'annonce des risques liés au traitement est devenue la règle dans la relation de soin, les médecins, les équipes

soignantes et les patients, expriment parfois un certain malaise face à ce devoir d'information ; transmettre cette information requiert un juste discernement de l'importance des différents risques pour le patient. La nécessité de la traçabilité de cette information émerge conjointement à cette obligation d'informer. Cela est d'autant plus vrai dans le contexte de la pédiatrie.

Ce travail est le fruit d'une année d'échanges au sein d'un groupe de réflexion qui se consacre aux enjeux éthiques de la prise en charge médicale des enfants atteints de cancer. La bibliographie sur cette thématique de l'annonce des risques s'est avérée quasiment inexistante [1–5].

1. Des raisons d'être sceptique face à l'obligation d'annoncer ?

Plusieurs raisons nous semblent alimenter le scepticisme face à l'obligation d'annoncer les risques :

- pourquoi formaliser au cours d'une annonce, ce qui fait peur et ce qui est inhérent à tout acte de soin ?
- pourquoi annoncer, ce qui non seulement est redouté, mais, par définition, n'est pas certain ?
- enfin, comment se positionner pour les parents face à l'évocation de risques qu'ils n'ont de toute façon pas le choix de prendre ou de refuser, du fait de la maladie et de son urgence, de la nécessité d'initier le traitement, de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : etienne.seigneur@curie.net (E. Seigneur).

¹ Composition du groupe pour ce thème : *Cocoonnateurs du groupe* : Dominique Davous, parent d'enfant décédé (leucémie), association *Apprivoiser l'Absence*, Espace éthique APHP. Pr François Doz, oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris. *Membres du groupe* : Dr Bernard Asselain, biostatisticien, institut Curie, Paris. Dr Chantal Aubert-Fourmy, CCPPRB, hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt. Christiane Cerny, infirmière, oncologie pédiatrique, institut Curie, Paris. France Corroyez, infirmière, hématologie pédiatrique, hôpital Robert-Debré, APHP. Cécile Deflandre, parent d'enfant ayant eu une leucémie. Frédéric Desdouts, parent d'enfant décédé (cancer), association *Isis*. Damien Dubois, ancien malade, président association *Jeunes Solidarité Cancer*. Mélanie Heard, doctorante en sciences politiques, secrétaire de rédaction de la revue *Transcriptases*. Dominique Mery-Mignard, parent, société Aventis. Nathalie Navarro, parent d'enfant décédé (leucémie), fondatrice de l'association *Junior Solidarité*. Sylvie Nomdeu, cadre infirmier, hématologie, hôpital Trousseau, APHP. Dr Étienne Seigneur, pédopsychiatre, institut Curie, Paris. Nathalie Velter, parent d'enfant décédé (cancer), associations *Isis* et *Apprivoiser l'Absence*.

l'absence d'alternatives de soin qui n'aient pas leurs propres risques jusqu'au risque vital.

2. Pourquoi est-ce indispensable d'annoncer les risques ?

Il reste malgré tout que cette annonce est obligatoire.

2.1. Obligation légale d'informer

L'information constitue une obligation du médecin, de l'hôpital public ou de la clinique privée à l'égard du patient [6]. L'information du mineur et la recherche de son consentement doivent toutefois intervenir proportionnellement à sa capacité d'entendement. Le code civil précise en effet que « les parents associent l'enfant aux décisions qui le concernent, selon son âge et son degré de maturité » [7]. En pédiatrie, il en résulte que les parents doivent bénéficier de toute l'information utile à la prise de décision. Ainsi, toutes les investigations, tous les soins proposés ainsi que leurs « risques fréquents ou graves normalement prévisibles » (Loi du 4 mars 2002) doivent donner lieu à une information extensive. Pour autant, l'information ne saurait s'adresser qu'aux parents et les mineurs continuent à exercer certains droits fondamentaux : « Les intéressés ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée à leur degré de maturité s'agissant des mineurs... » [8].

Les justifications générales de cette obligation légale trouvent leur fondement dans la démocratie sanitaire, le respect de la personne et avant tout le respect de l'autonomie du patient. Ces sources philosophiques cherchent également à rompre avec un modèle médical paternaliste privant le patient d'explication, d'information et l'obligeant à une confiance « aveugle » envers les décisions médicales. Cette évolution juridique, malgré les valeurs qui la soutiennent, n'est pas sans conséquence. L'écueil principal est à nos yeux celui d'une judiciarisation de l'exercice de la médecine : le médecin pourrait alors se réfugier derrière cette obligation légale d'information pour tout annoncer sans discernement et du côté du patient, la confiance « aveugle » risquerait d'être remplacée par une méfiance systématique.

2.2. Au-delà de l'obligation légale, nécessité de l'annonce

Notre travail nous a convaincus de la nécessité d'informer, et cela même au-delà du cadre légal, en ayant conscience des difficultés et des enjeux inhérents à l'évolution de ces aspects légaux, et en adhérant aux valeurs philosophiques qui sous-tendent ces textes de loi.

La communication des risques ne vise pas à donner des éléments qui alimenteraient une prise de décision parentale. Il s'agit de connaître, comprendre, évaluer et accepter les risques associés au traitement proposé par le médecin. Nous avons régulièrement insisté, au sein de notre groupe, sur le fait que « la responsabilité de la prise de risque est médicale » et que, selon nous, elle doit le rester, aussi bien sur le plan juridique que sur le plan moral. Il est du devoir du médecin d'en informer le patient, en assumant le partage de cette incertitude. Cette information participe à l'établissement d'une relation de

confiance réciproque entre les différents interlocuteurs : annoncer les risques liés à un traitement, constitue une opportunité de maintenir et de renforcer la confiance, en consolidant l'alliance thérapeutique au travers d'un parler « vrai », d'une honnêteté qui permet de ne pas cacher, donc de ne pas trahir et donc d'éviter les ruptures : « annoncer sans violence ni trahison ». L'annonce des risques permet de se préparer sur le plan concret et psychique, notamment pour les parents, à une difficulté qui risque d'arriver quelle qu'en soit la nature, l'importance ou la fréquence.

Elle est aussi susceptible d'apporter un bénéfice pour la prise en charge médicale à court, moyen et long terme. Par exemple, l'évocation des risques concernant la fertilité en lien avec les traitements potentiellement gonadotoxiques, essentiellement la chimiothérapie, permet d'aborder la proposition de conservation de sperme avec les jeunes garçons pubères. De même l'annonce des risques peut également avoir un intérêt à plus long terme. En effet, la surveillance après la maladie, durant la période de rémission puis de guérison, est déterminée par certains risques spécifiques. Enfin, certains cancers sont associés à un risque ultérieur de second cancer, de façon constitutionnelle, et/ou du fait du caractère potentiellement mutagène de certains traitements anticancéreux : ce risque détermine fréquemment certaines modalités de surveillance, ce qui implique une nouvelle fois une annonce et des explications à propos de ce risque. Ces exemples de risques à plus ou moins long terme qui nécessitent une surveillance particulière posent la question de la temporalité de l'annonce des risques et de la nécessaire traçabilité de l'information à ce sujet.

3. Pourquoi est-ce difficile d'annoncer les risques ?

Comme pour toute annonce, le médecin se doit de s'adapter aux interlocuteurs et aux situations, et de les respecter ; de tenir compte des besoins propres de l'enfant selon son âge ; de respecter le rythme, le temps, le désir d'être, ou non, informé [9, 10], d'autant plus que l'annonce des risques se surajoute le plus souvent à l'annonce du diagnostic ou doit se faire très rapidement après (c'est le cas, par exemple, de la proposition de conservation de sperme chez les adolescents). L'annonce des risques est indissociable de la qualité de vie de l'enfant et donc de l'équilibre bénéfices/risques. Dans tous les cas et quel que soit le risque évoqué, le médecin se doit d'insister sur tout ce qui peut être mis en œuvre pour prévenir, traiter ou soulager les symptômes qui pourraient survenir et en toute priorité la douleur. C'est surtout l'éventail des risques, leur variété et leur complexité qui rend l'annonce difficile. Il y a lieu de distinguer les risques liés à la maladie, les risques liés au terrain et les risques consécutifs au traitement, aussi appelés « effets secondaires ». Ils sont, par définition, de gravité et de fréquence variées, et ne surviennent pas tous au même moment par rapport à la maladie, au traitement et au patient. Cette grande hétérogénéité des risques, renforcée par la coexistence de plusieurs risques répondant à des paramètres différents tant temporel (risques pour aujourd'hui et risques pour demain) que de gravité, oblige le médecin à communiquer ces risques en les hiérarchisant. Celui-ci doit également prendre en considération

le fait qu'il dispose ou non d'un message rassurant au sujet de la prévention, du caractère bénin, réversible ou aisément curable du risque qui est annoncé. Se pose aussi la question de comment annoncer à l'enfant lui-même lorsqu'il est suffisamment grand ou lorsqu'il aura grandi suffisamment.

4. Pourquoi est-il difficile d'entendre l'annonce des risques ?

Comme pour toute annonce, mais plus encore pour les risques, en fonction de l'histoire et de la personnalité de chacun et des modalités de défense face à l'angoisse générée par la maladie grave de l'enfant, des relations et de la confiance nouées ou pas avec l'équipe soignante, les attentes et les réactions des familles peuvent varier. On peut bien imaginer la difficulté pour les parents d'entendre différents risques alors que bien souvent, encore sous le choc de l'annonce diagnostique, ils ont en tête le risque vital (qu'il soit d'ailleurs plus ou moins intense dans la réalité). Ce risque ultime dès lors qu'il a été annoncé, lu ou encore simplement imaginé par les parents, écrase tous les autres risques et rend toute écoute et intégration incertaine, voire impossible.

La notion de risque est une notion complexe, dont la compréhension n'est pas forcément immédiate, ni pour les parents, ni, a fortiori, pour les enfants. Comprendre qu'il existe une certaine probabilité pour que l'événement indésirable survienne requiert d'intégrer que cet événement est à la fois possible et incertain. La notion de probabilité renvoie donc à des concepts qui comptent au rang des plus difficiles à penser pour l'homme, parce qu'ils sont toujours angoissants et non maîtrisables : le hasard, l'aléatoire, l'incertain.

L'annonce confronte les parents à des risques qui concernent leur enfant et non pas eux directement. Cette place d'intermédiaire est alors particulièrement délicate et les parents se sentent responsables de ce qui pourrait arriver à l'enfant, comme s'ils avaient décidé ou encore choisi de prendre ces risques. Pour toutes ces raisons les parents expriment souvent leur questionnement et leur perplexité face à cette annonce. Comment accepter de prendre un risque pour ou à la place de mon enfant ? De quel droit puis-je décider de ce qui concerne son avenir, qui n'est pas le mien ? Risque-t-il/elle de nous en vouloir plus tard d'avoir autorisé cela ?

5. Quelques repères de « bonnes pratiques »

Il importe avant tout de se garder de trop standardiser le contenu ou la méthode de l'annonce des risques ; pour autant, il nous semble qu'ils doivent être annoncés de façon progressive et hiérarchisée, adaptée à la nature du risque, aux interlocuteurs et aux situations. L'objectif n'est pas de viser l'exhaustivité mais de donner la possibilité d'y accéder. Le médecin et l'équipe soignante doivent aussi s'adresser à l'enfant, avec des explications et un vocabulaire différent selon qu'il s'agit d'un tout petit, d'un enfant d'âge scolaire ou d'un adolescent.

Tout particulièrement en matière de risque, le médecin doit être capable de pouvoir dire « je ne sais pas », introduisant ainsi la part inévitable d'incertitude qui caractérise le risque

et acceptant de la partager, d'autant que tous les risques ne sont pas connus... Cela n'est possible que si le médecin s'efforce de présenter les propositions thérapeutiques comme le meilleur choix d'une équipe sur la base de l'état des connaissances scientifiques actuelles.

Informé c'est tout autant entendre que dire, écouter qu'expliquer. Il y faut de la disponibilité, du temps, de l'espace, une qualité d'écoute. Une annonce des risques faite avec honnêteté et franchise, non seulement maintient la relation de confiance, mais permet de consolider l'alliance thérapeutique entre une équipe soignante, un enfant et ses parents, précisément en raison du partage de l'incertitude.

6. Conclusion

L'annonce des risques est obligatoire et les textes de loi reflètent qu'elle est moralement et philosophiquement indispensable. Tout en faisant des propositions selon le type de risque à annoncer (typologie et hiérarchisation des risques), nous avons insisté sur l'absence de solution unique et l'importance de répondre au mieux aux attentes des parents, compte tenu de l'état actuel des connaissances et des techniques.

Nous suggérons une graduation de l'information, une vigilance au temps, au rythme de chacun, une écoute attentive. Le partage de l'incertitude du risque, la non-confiscation du savoir par les médecins n'entraîne pas une perte ou un report de responsabilité des médecins, mais permet de prendre des décisions dans l'alliance, sans méconnaissance des risques. Elle donne aussi l'occasion de se sentir acteur de la prise de décision sans être décisionnaire tant pour les parents que pour l'enfant.

Et enfin, toujours avoir souci de mettre l'enfant au centre de la réflexion : le considérer comme une personne à part entière, concernée en premier chef, lui-même partenaire et acteur.

Références

- [1] Kadan-Lottick NS, Robison LL, Gurney JG, et al. Childhood cancer survivor's knowledge about their past diagnosis and treatment. *JAMA* 2002; 287:1832–9.
- [2] Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Knowledge and experience regarding cancer, infertility and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002;20:1880–9.
- [3] Schover LR, Brey K, Lichtin A, et al. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20:1890–7.
- [4] Yeazel MW, Oeffinger KC, Gurney JG, et al. The cancer screening practices of adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2004;100:631–40.
- [5] Schulz CJ, Riddle MP, Valdimirsdottir HB, et al. Impact on survivors of retinoblastoma when informed of study results on risk of second cancers. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:36–43.
- [6] Articles L. 1110-5 et L. 111-4 du Code de la santé publique.
- [7] Article 371-1 du Code civil.
- [8] Articles L. 1111-2 du Code de la santé publique.
- [9] Groupe Espace éthique AHPH : « Parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie ». L'annonce du diagnostic en cas de maladie grave de l'enfant. *MTP* 2002;5:25–31.
- [10] Dispositif d'annonce du cancer, mesure 40 du Plan Cancer 2003–2007. Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer. (www.sante.gouv.fr).

Coup d'œil sur...

Pathologies virales émergentes en pneumologie

Emerging viral diseases in pulmonary medicine

J. Brouard*, A. Vabret, D. Nimal, N. Bach, V. Trippey, F. Freymuth

Service de pédiatrie, avenue Clémenceau, CHU de Caen, 14033 Caen cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Maladies transmissibles émergentes ; Syndrome respiratoire aigu sévère ; Grippe

Keywords : Communicable diseases, emerging; Severe acute respiratory syndrome; Influenza

Historiquement, les premières techniques de mise en évidence des virus respiratoires étaient basées sur l'isolement en culture. Les techniques de biologie moléculaire, outil plus récent, augmentent la sensibilité de la détection, elles permettent l'identification de virus difficile, voire impossible à isoler par les techniques traditionnelles. Théoriquement, le diagnostic de n'importe quel virus, dont une partie de la séquence génétique est connue, est accessible. Certains sont couramment recherchés : virus influenza type A ou B (IAV, IBV), virus respiratoire syncytial (hRSV), virus para-influenza 1, 2, 3 (PIV1, PIV2, PIV3), adénovirus. Pour d'autres, la difficulté de leur détection ne permet pas sa réalisation en pratique usuelle : ICV, PIV4, des coronavirus HCoV 229E et HCoV OC43, et de nombreux rhinovirus humains (HRV).

Depuis environ 10 ans, la pathologie respiratoire virale s'est enrichie de nouveaux agents auxquels on donne le nom de virus émergents. La pandémie du syndrome de l'immunodéficience humaine a rappelé la permanence de la menace infectieuse. Une maladie virale émergente peut-être définie comme : une maladie nouvelle avec un virus décrit pour la première fois ; une maladie connue mais nouvelle dans une population ou dans une zone jusque-là vierge de cette affection ; une maladie résurgente ou ré-émergente après une période de silence prolongée. Le phénomène est illustré par l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) survenue en 2003, liée à un nouveau coronavirus (le SARS-CoV), et par certaines épi-

démies de gripes humaines liées à des IAV d'origine aviaire, telles que, par exemple, l'épidémie à IAV H7N7 survenue en Hollande en 2003 et l'épidémie à IAV H5N1 survenue en 2003–2004. L'origine des virus respiratoires émergents n'est pas facile à déterminer.

- Soit l'origine est zoonotique du fait d'un franchissement de barrière d'espèces. Ce passage interespèce est favorisé par de nombreuses circonstances : variations environnementales (promiscuité de différentes espèces), climatiques, potentiel évolutif du virus. La recherche du réservoir animal est capitale pour la prévention des émergences en vue d'une éradication potentielle de la maladie. La réussite du passage interespèce de certains virus a eu des conséquences graves en santé publique humaine : pandémies grippales (grippe espagnole de 1918 virus influenza A/H1N1), pandémie de sida et plus récemment le SARS ;
- soit l'augmentation d'incidence n'est que secondaire à la mise en œuvre de nouvelles techniques d'identification, le virus n'est pas vraiment nouveau et les études sérologiques rétrospectives le prouvent. Ce cas de figure est typiquement celui du métapneumovirus humain.

1. Virus influenza de type A et pandémies grippales

Les oiseaux aquatiques marins sont le réservoir de tous les IAV (Orthomyxoviridae) ayant pu être associés à des pandémies grippales ou potentiellement susceptibles d'en provoquer. Ces virus ont un génome de type ARN et segmenté, 2 caracté-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : brouard-j@chu-caen.fr (J. Brouard).

ristiques qui leur confèrent un grand potentiel d'évolution génétique, par mutation, réassortiment ou recombinaison. L'acquisition de ces nouveaux caractères peut engendrer des épidémies extensives de grippe dans des populations évidemment non protégées. La transmission directe à l'homme d'un virus aviaire profondément modifié par mutation est une réalité qui vient d'être démontrée puisque le virus de la grippe espagnole est un virus aviaire, et non un réassortant humain-aviaire [1]. En 2003 et 2004, plusieurs épisodes de contaminations humaines par des virus influenza aviaires se sont produits. L'épizootie aviaire à virus influenza A/H5N1 qui sévit actuellement en Asie sous forme d'épidémies extensives dans les élevages de volaille, et qui a provoqué des cas mortels de gripes chez l'homme est la plus préoccupante [2]. En décembre 2002, le virus influenza A/H5N1 était isolé chez des oiseaux sauvages retrouvés morts dans des parcs naturels de Hong Kong. Les virus influenza aviaires sauvages sont réputés non pathogènes chez les oiseaux aquatiques marins, alors qu'ils sont très virulents pour les volailles domestiques (peste aviaire connue depuis l'antiquité). Depuis décembre 2003, le virus aviaire A/H5N1 a disséminé dans de nombreux pays d'Asie (Cambodge, Chine, Hong Kong, Indonésie, Japon, Malaisie, Corée du Sud, Thaïlande, Vietnam) créant une épizootie aviaire majeure. Certaines espèces de mammifères ont également été contaminées, la contamination résulte d'un contact rapproché ou de la consommation de volailles infectées, mais apparemment pas d'une transmission interspèce.

D'autres IAV aviaires ont pu contaminer l'homme ces dernières années. L'épizootie aviaire à IAV hautement pathogène de type H7N7, qui est survenue en Hollande en février 2003, a été très bien étudiée : elle est peu pathogène pour l'homme même si un décès fut rapporté [3]. Il existe d'autres cas de contamination de sujets au contact d'oiseaux infectés (H9N2, H7N2, H7N3, H10N7...).

Les cas humains d'infection à IAV aviaire H5N1 sont extrêmement peu nombreux au regard de l'importance de l'épizootie aviaire, soulignant bien le caractère peu contagieux de l'infection actuelle. Mais la létalité de l'infection humaine est très élevée. Les IAV aviaires A/H5N1 actuels ont ainsi acquis d'importants facteurs de virulence. L'infection touche aussi bien les sujets jeunes en bonne santé, que les personnes fragilisées. Le tableau est hyperfébrile, les signes d'atteinte des voies aériennes supérieures (rhinite, pharyngite, conjonctivite) sont discrets, sinon absents, comme au début d'une grippe banale, les signes d'atteinte du tractus respiratoire inférieur (dyspnée, toux) sont précoces et rapidement confirmés par les signes radiologiques de pneumonie. Dans les cas mortels, l'évolution se fait vers la pneumonie bilatérale accompagnée de détresse respiratoire et d'une atteinte multiorganes, avec insuffisance rénale, élévation des transaminases, lymphopénie et thrombopénie. L'identification virale est réalisée à partir de l'ARN (non infectieux) extrait des prélèvements, et non des techniques de culture ou d'immunofluorescence, qui exposent plus à la contamination par aérosols. Des méthodes de PCR en temps réel sont disponibles pour permettre d'identifier en moins de 3 heures un IAV de type H5. Le port de masques et le lavage des mains demeurent donc des mesures fondamen-

tales de prévention. Au stade actuel préépidémique, il est essentiel de détecter le plus tôt possible et d'isoler de manière appropriée les sujets infectés en provenance de pays où sévit l'épizootie aviaire. Des procédures spécifiques ont été mises en place par la Direction générale de la santé et des groupes d'experts. Les antiviraux de la classe des antineuraminidases (Tamiflu®) peuvent prévenir l'infection à IAV aviaire H5N1 ou la juguler s'ils sont administrés très précocement. Leur utilisation, inappropriée ou à une très large échelle, est potentiellement susceptible d'induire des résistances.

2. Coronavirus respiratoires

Les premiers coronavirus respiratoires humains ont été découverts dans les années 1960 : HCoV-229E et HCoV-OC43. Les études publiées dans les années 1970 montrent que leur séroprévalence est élevée, atteignant 100 % à l'âge de 5 ans, et que la circulation de ces virus est classiquement épidémique et printanière. Trois nouveaux coronavirus humains ont été récemment identifiés. Fin mars 2003, le coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère, le SARS-CoV, a été responsable de l'épidémie de pneumopathie atypique qui a touché une trentaine de pays de novembre 2002 à juillet 2003 [4]. D'emblée, certains avaient souligné que le SARS touchait peu les enfants, ce qui est intrigant pour une virose respiratoire [5]. Les séries pédiatriques suggèrent que la maladie est d'autant moins agressive que l'enfant est jeune. Une prise en charge précoce avec antiviral et corticothérapie semble bénéfique. Ces cas sont à transmission interhumaine (rarement un taux d'attaque fut si élevé chez les soignants), cependant malgré la fréquentation scolaire d'enfants atteints, aucun cas intrascolaire n'a été retrouvé. La fin de la transmission interhumaine est déclarée par l'OMS en juillet 2003. Le SARS-CoV peut être détecté par biologie moléculaire dans les sécrétions respiratoires, les selles, et les urines de malades, jusqu'environ 30 jours après le début des signes, indiquant que le SARS est une infection systémique avec de multiples sites de réplication.

Les coronavirus classiques type 229E et OC43 sont responsables d'infections respiratoires hautes et basses, en général bénignes. Ces virus sont considérés comme étant les principaux agents du rhume. Le récent HCoV-NL63 semble être un pathogène respiratoire plus fréquent. Les études rétrospectives réalisées sur des prélèvements respiratoires provenant de patients souffrant de diverses infections de l'arbre respiratoire et trouvés négatifs pour les autres virus détectent ce HCoV-NL63 dans 3 à 9 % des prélèvements [6]. Le HCoV-HKU1 semble aussi fréquent, mais l'atteinte respiratoire est moins typique alors que les signes digestifs sont souvent associés [7].

3. Métapneumovirus humain

Le métapneumovirus humain (hMPV) a été découvert par une équipe hollandaise en 2001 dans le nez de jeunes enfants atteints d'infection respiratoire aiguë [8]. Les études sérologiques rétrospectives ont prouvé que ce virus circulait déjà en

Hollande en 1958 ; il est proche des métapneumovirus aviaires. L'incidence de l'infection à hMPV est de 5 à 10 % des étiologies infectieuses virales chez l'enfant hospitalisé. Si l'on compare la prévalence des infections à hMPV chez l'enfant au regard des autres atteintes virales, on peut dire qu'elle est plus faible que celle de l'infection à hVRS (de 40–50 % des virus), environ du même ordre (10–15 %) que celles des infections à virus influenza et à rhinovirus, et 2 fois plus fréquente que celles des infections à virus para-influenza ou adénovirus. La présence de hMPV chez les enfants asymptomatiques semble rare. Les signes cliniques des infections à hMPV chez le jeune enfant sont comparables à ceux observés dans l'infection à hRSV [9].

4. Bocavirus

Le bocavirus humain (HBoV) a été découvert en 2005 dans des échantillons respiratoires provenant d'enfants hospitalisés dans un tableau de bronchite sifflante d'évolution favorable en une semaine [10]. La séquence génétique du HBoV étant connue, on peut donc désormais disposer de techniques PCR pour les rechercher dans les prélèvements respiratoires. Une étude récente montre que l'incidence des infections à HBoV est de 5 %, et que dans plus de la moitié de ces cas un autre virus était associé.

5. Conclusion

La gamme des virus susceptibles d'agresser l'épithélium respiratoire et de provoquer des maladies respiratoires s'élargit donc aujourd'hui. Par ailleurs, les modifications génétiques sont incontournables chez les virus à ARN, et on peut prédire l'apparition inévitable de nouveaux IAV ou CoV... Ces perspectives justifient largement la mise en place d'une surveillance attentive des infections virales respiratoires chez les

patients hospitalisés et dans la communauté. En octobre 1995, l'Organisation mondiale de la santé a créé une division « Surveillance et contrôle des maladies émergentes et autres maladies transmissibles ». Depuis, on a découvert de nombreux virus comme le virus Nipah (1998) ou celui, plus médiatisé, responsable du SARS (fin 2002). Sans aucun doute, la surveillance va contribuer dans les années à venir à sortir de l'ombre encore bien d'autres maladies aujourd'hui inconnues, qui seront étiquetées « émergentes ».

Références

- [1] Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310:77–80.
- [2] Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472–7.
- [3] Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587–93.
- [4] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, et al., SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1947–58.
- [5] Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361:1701–3.
- [6] Vabret A, Mourez T, Dina J, et al. Human Coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1225–9.
- [7] Vabret A, Dina J, Gouarin S, et al. Detection of the new human coronavirus HKU1: a report of 6 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:634–9.
- [8] Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719–24.
- [9] Bach N, Cuvillon D, Brouard J, et al. Infections respiratoires aiguës à métapneumovirus humain chez l'enfant : études descriptives et comparatives avec le virus respiratoire syncytial. *Arch Pediatr* 2004;11:212–5.
- [10] Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:12891–6.

Coup d'œil sur...

La fièvre de l'enfant au temps des pyrines

The child with fever in pyrim time

I. Koné-Paut^{a,*}, V. Hentgen^b, S. Guillaume^a, I. Touitou^c

^a Service de pédiatrie générale, rhumatologie, hématologie, CHU de Bicêtre, APHP, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Service de pédiatrie générale, CH de Versailles, hôpital A.-Mignot, 177, rue de Versailles, 78157 Le Chesnay, France

^c Unité des maladies auto-inflammatoires, laboratoire de génétique, CHU Arnaud de Villeneuve, 371, avenue de Doyen-Giraud, 34295 Montpellier cedex 05, France

Reçu le 3 avril 2007 ; accepté le 4 avril 2007

Disponible sur internet le 24 avril 2007

Mots clés : Fièvre ; Maladies auto-inflammatoires ; Pyrines

Keywords: Fever; Auto-inflammatory diseases; Inflammation, immunology; Inflammatory proteins; Syndrome; Child

1. De la fièvre récurrente au concept de maladies auto-inflammatoires

Le diagnostic des fièvres récurrentes pose bien des difficultés du fait de la diversité des causes possibles et du peu d'outils biologiques spécifiques. Des progrès majeurs ont été réalisés ces 10 dernières années dans la compréhension de certaines d'entre elles, cela depuis la découverte en 1997, du gène *MEFV* (*Mediterranean fever*) responsable de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et de sa protéine correspondante, la pyrine, située au cœur d'une voie d'activation de l'inflammation et de l'apoptose des leucocytes. Après la mise au point du premier diagnostic génétique de la FMF, il a été possible de distinguer plus clairement d'autres groupes de patients présentant une symptomatologie clinique (inflammation cutanée et des séreuses), biologique (syndrome inflammatoire), et histologique (afflux de polynucléaires neutrophiles aux sites inflammatoires) voisine mais sortant des groupes à risque habituels et chez qui on ne retrouvait pas de mutation dans le gène *MEFV*. Ainsi, et en grande partie grâce à la génétique, furent identifiées successivement d'autres fièvres récurrentes héréditaires, dont la physiopathologie implique également une production

excessive de cytokines pro-inflammatoires comme le $TNF\alpha$ et l'IL- 1β et comporte un défaut d'apoptose des polynucléaires neutrophiles (Tableau 1). C'est sans doute par esprit de synthèse qu'est né le concept de maladies auto-inflammatoires (MAI), permettant de regrouper ces déficits de l'immunité innée, caractérisés par des épisodes récurrents d'inflammation systémique se produisant sans facteur déclenchant apparent. Les MAI dans leur définition actuelle ne désignent pas que des affections héréditaires car le concept s'est étendu à des maladies dont le caractère familial n'est pas prouvé comme par exemple le syndrome de Marshall (pFAPA) et la maladie de Still, et aussi à des maladies ne mettant pas forcément la fièvre au premier plan comme la maladie de Behçet [1] (Fig. 1). L'essentiel de ces maladies comporte un dérèglement du système le plus « archaïque » de l'immunité qui met en jeu les monocytes et les neutrophiles et ne s'accompagne d'aucun titre élevé d'autoanticorps ou de lymphocytes activés spécifiquement par un antigène. Il inclut également dans certains cas des réponses aberrantes à des motifs situés sur des pathogènes (*PAMPs: pathogen associated molecular patterns*) venant activer des récepteurs TLRs (*Toll-like receptor*) et des protéines NLR (*NACHT-leucine rich*) comme la cryopyrine et CARD15 (voir plus loin).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : isabelle.kone-paut@bct.aphp.fr (I. Koné-Paut).

Tableau 1
Caractéristiques génétiques des maladies auto-inflammatoires

	FMF	MKD	TRAPS	CAPS	BLAU	PAPA	CRMO
Transmission	Récessive	Récessive	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant	Récessif
Année de découverte du gène	1997	1999	1999	2001	2001	2002	2005
Chromosome	16p13.3	12q24	12p13.3	1q44	16p12-q21	15q	18p
Gènes	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>CIAS1</i>	<i>CARD15</i>	<i>PSTPIP1</i> ^a	<i>LPIN2</i>
Protéine	Pyrine	MVK	TNFRSF1A	Cryopyrine	CARD15	PSTPIP1	Lipin2
Signe(s) majeur(s)	Plaques érysipélateoïdes	ADP diarrhée	Myalgies érythème douloureux	Urticaire néonatale	Granulomes uvéites, synovites	Acné kystique <i>P. gangrenosum</i>	Douleurs osseuses
N Mutations ^b	80	60	60	60	11 + 1 ^c	2	2
Mutation la plus fréquente	M694V	V377I	R92Q	V198M	R334W ; R334Q	Rare	Rare
Fréquente dans la population générale	E148Q	V377I	R92Q ; P46L	V198M	?	?	?

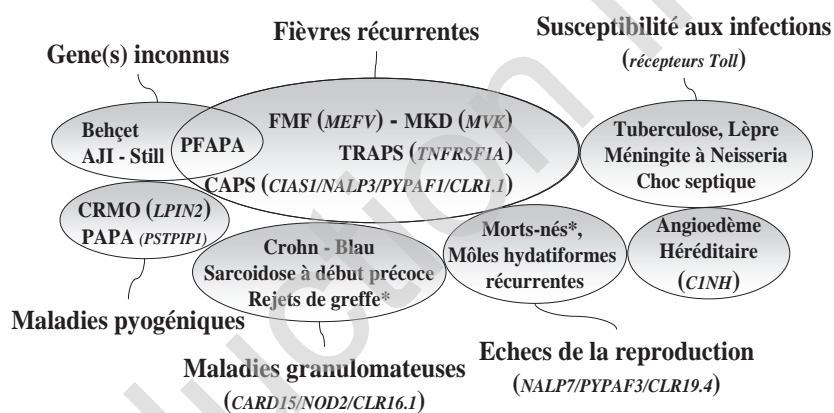
? : inconnu.

^a CD2BP1.

^b D'après le site Infevers : <http://www.igh.CNRS.fr/infevers>.

^c 6 pour BLAU et 6 pour EOS : *early onset sarcoidosis*, dont une non encore publiée, communication personnelle du Dr M. Gattorno.

Maladies auto-inflammatoires (gène en cause) Un concept en pleine évolution



*: Certaines formes de

AJI: Arthrite juvénile idiopathique – PFAPA: Fièvre périodique avec aphtose, pharyngite et adénite

FMF: Fièvre méditerranéenne familiale - MKD: Déficit en mévalonate kinase

TRAPS: Syndrome périodique associé au TNF récepteur - CAPS: Syndrome périodique associé à la cryopyrine

CRMO: Ostéomyélite multifocale chronique récurrente – PAPA: Arthrite pyogénique avec pyoderma gangréneux et acné

Fig. 1. Les maladies auto-inflammatoires : extrait du site Web Infevers : <http://www.igh.CNRS.fr/infevers>.

2. Des gènes et des protéines, pour mieux comprendre l'inflammation

2.1. Pyrines

2.1.1. Pyrine

Protéine « prototype » codée par le gène *MEFV*, est exprimée dans les leucocytes et les monocytes. Elle intervient dans ces cellules sur 3 voies physiologiques assez reliées que sont : l'apoptose ; la sécrétion de cytokines et la régulation du cytosquelette. Quand elle est normale, la pyrine interagit entre autres, avec 2 protéines jouant un rôle d'adaptateur cytosolique : ASC (comportant un domaine de recrutement des caspases : CARD) et PSTPIP1 (CD2BP1). ASC est une protéine clé de l'apoptose dont l'action pro-inflammatoire est blo-

quée par la pyrine normale. Quand la pyrine est mutée, son interaction avec ASC est faible et il en résulte une diminution de l'apoptose des cellules myéloïdes et une production excessive de NFκB et d'IL1β. Même si le lien entre les mutations du gène *MEFV* et la FMF ne fait aucun doute, le rôle direct de celles-ci sur les conséquences fonctionnelles de la pyrine, reste encore à démontrer.

2.1.2. Cryopyrine

Protéine codée par le gène *CIAS1* responsable des syndromes CAPS (urticaire familiale au froid, syndrome de Muckle et Wells, syndrome CINCA) présente en N-terminal, le même domaine pyrine, que la protéine prototype et ASC. Elle joue un rôle important dans les défenses antibactériennes ancestrales puisqu'elle existe aussi chez les plantes. Elle comporte 3

domaines fonctionnels : NACHT, pyrine et le LLR (leucine-rich repeat) qui reconnaît des composants bactériens comme le lipopolysaccharide. Le contact de son domaine LRR avec un agent bactérien aboutit à l'activation du domaine NACHT et à l'assemblage d'un complexe multiprotéique (inflammatoire) induisant l'activation de la voie des caspases impliquées dans l'inflammation et l'apoptose. La cryopyrine normale intervient sur la même voie d'activation de l'inflammation que la pyrine mais elle y joue un rôle d'induction (contrôle positif). Quand la cryopyrine est mutée, il se produit une stimulation excessive de la caspase 1, activant la transformation de la pro-IL1 β en IL-1 β active qui sera sécrétée. Cela aboutit aussi à une inhibition de l'apoptose des cellules myéloïdes et des chondrocytes (dans lesquels la cryopyrine est aussi exprimée). Cette anomalie des chondrocytes pourrait expliquer les arthralgies, la surdité et les phénomènes d'ossification précoce de la rotule et des os longs des patients atteints de syndromes CAPS.

Nous venons donc de voir comment des anomalies touchant des protéines voisines, intervenant sur une même voie d'activation de l'inflammation, l'une en négatif et l'autre en positif, pouvaient donner 2 MAI distinctes.

2.2. Récepteur du TNF

Le TNFRSF1A, récepteur 55-kD du TNF est un régulateur essentiel de l'inflammation. En situation physiologique, le TNF α active le TNFRSF1A et produit son détachement de la surface des monocytes. Ce récepteur libre peut lier le TNF α et limiter son activité inflammatoire et apoptotique. Au cours du syndrome TRAPS, les mutations situées dans le domaine extracellulaire du TNFRSF1A peuvent altérer le clivage du TNF membranaire surtout si elles affectent la structure tridimensionnelle de cette molécule (par exemple C52F ou T50M). Certaines mutations n'affectent pas le clivage mais aboutissent à des anomalies fonctionnelles comme une non-augmentation des taux de p55 soluble lors des poussées fébriles des patients (par exemple, R92Q, P46L et C30S) et une diminution de l'apoptose induite par le TNF α [2].

2.3. Mévalonate kinase

La mévalonate kinase est une protéine à activité enzymatique située sur la voie de synthèse du cholestérol et des isoprénoides. Un déficit complet (< 0,5 % : acidurie mévalonique, AM) ou partiel (1–10 % : syndrome hyper IgD, HIDS) de l'activité enzymatique de la MVK, aboutit à une acidurie mévalonique et à une carence en isoprénoides. La maladie n'est probablement pas la conséquence de l'AM car les cellules déficientes en MVK ont des mécanismes de compensation dont l'augmentation de l'activité de l'HMG-CoA réductase. Ce fait a été bien illustré par l'aggravation de 2 patients avec AM traités par inhibiteur de l'HMG CoA réductase (lovastatine). L'augmentation du mévalonate au cours de l'AM et du HIDS vient compenser le déficit en MVK dans des conditions normales de température ; l'activité résiduelle de la MVK est nette-

ment diminuée lors d'une élévation de la température au cours du HIDS, ce qui pourrait expliquer l'influence des infections et des vaccinations dans le déclenchement des crises, par déficit temporaire en isoprénoides anti-inflammatoires. Les PBMC des patients déficitaires en MVK sécrètent spontanément de grandes quantités d'IL1 β et cette sécrétion serait directement la conséquence du déficit en isoprénoides.

2.4. Protéine PSTPIP1/CD2BP1

Des mutations dans une nouvelle protéine inflammatoire, CD2BP1/PSTPIP1, sont venues expliquer une autre MAI, le PAPA syndrome (*pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*), une maladie dominante très rare, caractérisée par une acné kystique, des ulcérations cutanées délabrantes et des arthrites traînantes nécessitant des drainages chirurgicaux et/ou des infiltrations de corticoïdes. Les lésions sont infiltrées massivement par des polynucléaires neutrophiles. Deux théories pourraient expliquer la physiopathologie de ce syndrome. La première touchant l'immunité acquise (adaptative) car la molécule CD2BP1 est exprimée à la surface des lymphocytes T où elle régule négativement l'activité de CD2, une molécule de surface impliquée dans leur adhésion avec les cellules présentant l'antigène. La deuxième concerne l'immunité innée car CD2BP1 lie la pyrine et de ce fait pourrait intervenir dans la voie d'activation de l'inflammation et de l'apoptose des neutrophiles [3].

2.5. CARD15 (NOD2)

CARD15, est une protéine qui comme la cryopyrine, joue un rôle important dans les défenses antibactériennes ancestrales. Elle comporte 3 domaines fonctionnels : 2 CARD, NACHT et le LLR (leucine-rich repeat) qui reconnaît des composants bactériens comme les MDP (Muramyl dipeptides). L'activation du domaine NACHT après contact du domaine LRR avec un agent bactérien, aboutit à l'activation de la voie des caspases impliquées dans l'inflammation et l'apoptose. C'est dans et proche du domaine NACHT qu'ont été identifiées les mutations hétérozygotes, responsables du syndrome de BLAU, une maladie systémique à début précoce, caractérisée par des atteintes articulaires, cutanées et oculaires de type granulomateuses [4]. Des mutations situées dans le domaine LRR du même gène CARD 15 sont responsables de formes familiales d'une autre MAI granulomateuse, la maladie de Crohn.

3. De nouveaux outils pour le diagnostic

Les MAI ne sont pas toujours faciles à distinguer entre elles sur la base des seuls arguments cliniques. La présence d'un ou plusieurs symptômes majeurs (Tableau 1), l'appartenance à un groupe à risque particulier (pour la FMF surtout), et l'histoire familiale peuvent orienter le diagnostic. Le test biochimique est essentiel pour le diagnostic de déficit en MVK : recherche d'acide mévalonique dans les urines, qui doit absolument être effectuée lors d'une poussée fébrile si le déficit est partiel. La

demande de confirmation au plan génétique, doit être discutée avec un pédiatre et/ou un généticien spécialisés pour orienter au mieux la recherche vers le gène le plus probablement en cause. Le résultat doit être remis et expliqué à la famille par un médecin spécialisé. Les tests non contributifs sont encore très nombreux ; ils peuvent correspondre à des diagnostics cliniques corrects mais liés à des mutations rares (encore non identifiées), à des diagnostics erronés (autre MAI), ou à des maladies encore non décrites qui sont probablement encore nombreuses.

4. Des traitements plus ciblés

De nouveaux traitements intervenant plus spécifiquement sur la voie des caspases et de l'IL1 β sont en cours d'évaluation pour certaines des MAI. Des résultats très encourageants ont été obtenus avec les anti-IL-1 et les anticaspases dans les syn-

dromes CAPS. Quelques observations attestent de l'efficacité des anti-IL1 dans les déficits en MVK, le syndrome PAPA et dans les TRAPS résistants à l'Étanercept.

Références

- [1] Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, et al. Auto-inflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(suppl 40):S79–85.
- [2] Aksentijevich I, Galon J, Soares M, et al. The Tumor-Necrosis-Factor Receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. *Am J Hum Genet* 2001;69:301–14.
- [3] Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an auto-inflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961–9.
- [4] Rosé CD, Wouters CH, Meiorin S, et al. Pediatric granulomatous arthritis. An international registry. *Arthritis Rheum* 2006;54:3337–44.

Coup d'œil sur...

Conséquences périnatales des addictions

Perinatal consequences of substance abuse during pregnancy

C. Lejeune

Service de néonatalogie, hôpital Louis-Mourier; université Paris-VII, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes, France
Groupe d'études Grossesse et Addictions (GEGA), France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Toxicomanie ; Périnatologie ; Méthadone ; Buprénorphine

Keywords: Substance abuse; Perinatology; Methadone; Buprenorphine

Les estimations sur le nombre de toxicomanes en France varient entre 150 000 et 300 000 personnes, dont 25 à 30 % sont des femmes, avec une large majorité en âge de procréer. Les femmes enceintes abusant de substances psychoactives (SPA) sont essentiellement des polyconsommatrices, surtout dépendantes des opiacés : héroïne et/ou méthadone (MTD) ou buprénorphine haute dosage (BHD) (Subutex[®]), dans le cadre d'un traitement de substitution ou issues d'un trafic illicite. À cette consommation d'opiacés s'associent presque toujours un tabagisme et souvent des consommations plus ou moins importantes d'alcool et/ou de cannabis et/ou de cocaïne ou crack et/ou de médicaments détournés, benzodiazépines surtout.

1. Conséquences périnatales de la toxicomanie en l'absence de prise en charge adaptée

1.1. Des grossesses à risques et souvent mal suivies

La consommation de SPA et surtout d'héroïne entraîne souvent une aménorrhée ; les grossesses sont donc souvent diagnostiquées avec retard, peu ou pas suivies, avec une incidence accrue de complications périnatales (prématurité, petit poids de naissance...) [1,2]. En outre, le tabac, l'alcool et la cocaïne augmentent le risque de mort fœtale in utero, d'hématome rétroplacentaire et de prématurité. L'incidence de l'infection à

VIH a diminué, grâce à la politique de réduction des risques, passant dans deux séries françaises de 27 % à la fin des années 1980 [3] à 6 % à la fin des années 1990 [2]. En revanche, l'incidence des infections à VHC reste élevée, à 66 % récemment [2].

1.2. Principaux effets sur le fœtus et le nouveau-né (NN) de l'exposition in utero aux SPA

Malgré son statut de drogue licite et culturellement bien implantée, l'alcool est clairement la SPA la plus dangereuse pour le fœtus. Une consommation modérée ou forte d'alcool pendant la grossesse peut être responsable d'un ensemble plus ou moins complet d'anomalies malformatives et dysmorphiques, d'un retard de croissance pré- et postnatal et de troubles du développement neurologique, cognitif et comportemental. Les principaux risques de l'exposition in utero aux opiacés sont la survenue d'une souffrance fœtale anoxique, voire d'une mort in utero, essentiellement due aux épisodes de manque maternels, et la survenue d'un syndrome de sevrage néonatal (SSNN), imprévisible et de sévérité variable. Le tabac et le cannabis sont surtout responsables d'une hypotrophie fœtale. La cocaïne et le crack, par leur effet vasoconstricteur, peuvent être responsables de lésions ischémiques tissulaires fœtales, notion qui n'a pas été retrouvée dans une grande série récente prenant en compte les coconsommations, en particulier d'alcool [4]. Pour ce qui concerne le risque majoré de mort subite du nourrisson, il semble être essentiellement dû à

Adresse e-mail : claud.lejeune@lmr.aphp.fr (C. Lejeune).

l'exposition in utero au tabac et au tabagisme passif postnatal [5].

1.3. Troubles de l'attachement mère–enfant

Ces troubles et les risques de séparation et de maltraitance étaient dus non seulement à des interactions négatives entre une mère perturbée et un nouveau-né en souffrance, mais aussi, et surtout, à des modalités inadaptées de prise en charge par les équipes obstétricopédiatriques. Une enquête rétrospective menée de 1988 à 1993 dans le Nord des Hauts-de-Seine [3] avait montré, en l'absence d'une prise en charge structurée, des résultats catastrophiques, avec seulement un tiers des enfants élevés par leur mère. L'analyse de cette série et de la littérature [1,3]) montre que le devenir de ces enfants dépend essentiellement de la qualité de leur environnement et de pathologies indirectement liées à la toxicomanie (prématurité, infection par le VIH et conséquences fœtales de la prise d'alcool ou de cocaïne).

2. Prise en charge globale de ces grossesses

Le devenir de ces familles dépend beaucoup de la qualité de l'accueil qui va leur être proposé à l'occasion d'une grossesse. Cet accueil a été profondément humanisé ces dernières années dans de nombreuses équipes françaises [2,6]. Les changements de pratiques portent sur plusieurs points.

2.1. Surveillance de la grossesse

Une surveillance attentive et précoce de ces grossesses, en tant que grossesses à risques et sans aucune référence au caractère illicite de l'usage de drogues, permet la prévention de la plupart des complications périnatales autrefois fréquentes et tout particulièrement de la prématurité [2] et de prévenir la transmission verticale du VIH.

2.2. Équipe pluridisciplinaire

La mise en place d'une équipe pluridisciplinaire en maternité a pour objectif affiché la prévention de la séparation et des conséquences sur le développement de l'enfant de situations familiales précaires. Il faut, par un accueil privilégié, établir une relation de confiance pour permettre un suivi personnalisé, en fonction de l'analyse minutieuse des problèmes médicaux, sociaux et psychologiques de chaque femme. De nombreux intervenants doivent collaborer : obstétriciens et sages-femmes, pédiatres (avec un ou plusieurs contacts anténatals), anesthésistes, équipe de liaison toxicomanie, assistante sociale et psychologue. La grossesse n'est qu'un épisode dans le long parcours d'une femme toxicomane ; la prise en charge doit être assurée sur des années, au mieux avant et toujours après la grossesse. Cette prise en charge n'est pas du ressort des seules équipes obstétricopédiatriques, mais d'un ensemble d'intervenants travaillant en Réseau Ville–Hôpital, tels que les CSST, les médecins libéraux et les réseaux périnataux ; ce fonc-

tionnement en réseau permet de tisser des liens de confiance avec les médecins qui suivent ces femmes.

2.3. Prise en compte réelle de la dépendance aux produits consommés

La prescription d'un traitement de substitution et le soutien médicopsychosocial qui doit l'accompagner, sont des outils qui se sont avérés très efficaces, en cas de dépendance aux opiacés [7]. Le sevrage est rarement possible et durable en cours de la grossesse, mais pourra être réenvisagé ultérieurement.

Un éditorial de Ward et al. [7] a repris les effets bénéfiques d'un traitement de substitution par la MTD pendant la grossesse : protection du fœtus contre les effets délétères des épisodes successifs de pic et surtout de nadir des taux d'opiacés, prévention des risques de transmissions virales, amélioration du suivi médical de la grossesse, prévention de la prématurité, du retard de croissance intra-utérin et des autres complications périnatales, prévention des rechutes de consommations d'héroïne et d'autres SPA si la posologie de MTD est suffisante. En revanche, le SSNN après MTD est un peu plus sévère et prolongé qu'après héroïne. Le traitement de substitution par la MTD ne contre-indique pas l'allaitement maternel.

Les études concernant l'utilisation de la BHD pendant la grossesse sont moins nombreuses que celles concernant la MTD, mais le pronostic périnatal est aussi nettement amélioré.

L'étude multicentrique prospective du GEGA [2], portant sur 260 NN de 259 mères substituées par la MTD (38 %) ou la BHD (62 %), n'a montré aucune différence significative de fréquence des complications périnatales entre les 2 groupes de traitement. Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre la posologie en fin de grossesse de la BHD ou de la MTD et l'intensité du SSNN ; cette notion est retrouvée dans la littérature récente. La diminution des doses en fin de grossesse, souvent réclamée par les femmes pour minimiser le SSNN, est donc plus dangereuse qu'utile. Une femme mal équilibrée risque d'augmenter la consommation d'autres SPA, ce qui peut aggraver le SSNN, en particulier en cas de mésusage de benzodiazépines. Plusieurs auteurs insistent d'ailleurs sur la nécessité de maintenir des posologies élevées en cours de grossesse, voire d'augmenter la posologie en fin de grossesse.

Une offre de soins en tabaccologie et alcoologie doit pouvoir être proposée.

2.4. Prise en charge après l'accouchement en unité mère–enfant

L'objectif affiché est de favoriser activement l'établissement d'un lien mère–enfant harmonieux [6]. Le traitement du SSNN [8] repose, essentiellement sur des mesures de nursing, avec idéalement, la mère comme acteur principal. En cas de SSNN sévère (score > 8–10), le traitement généralement prôné est un soluté de morphine [8]. L'allaitement maternel doit être favorisé au maximum (consensus au sein du GEGA : la seule contre-indication est la séropositivité VIH). De nombreux travaux montrent un passage faible dans le lait de mère (LM) de

la MTD et de la BHD. On dispose de très peu de données sur le passage dans le LM des autres SPA. Les données les plus précises concernent l'alcool [9] : pic de concentration dans le LM 20 minutes après la prise d'alcool, plateau pendant 20 à 40 minutes ; le taux zéro est atteint avant trois heures ; on peut donc conseiller aux femmes qui ne peuvent pas être abstinentes, une prise d'alcool juste après la tétée. En ce qui concerne le tabac, la Conférence de consensus de l'Anaes de 2004, qui a clairement prôné l'utilisation des substituts nicotiques pendant la grossesse, recommande de ne pas fumer moins de deux heures avant la tétée.

Tous ces changements de pratiques, dont la substitution n'est qu'un élément, ont profondément modifié la prise en charge périnatale de ces femmes, dépendantes des opiacés ou pas, et de leurs enfants ; ils ont abouti à une participation beaucoup plus chaleureuse de ces mères aux soins de leur enfant, y compris en cas de syndrome de sevrage néonatal, et ont beaucoup fait diminuer le taux de placement. Ces mères, valorisées dans leurs compétences parentales, adhèrent ensuite mieux au programme thérapeutique qui leur est proposé.

L'étude prospective multicentrique du GEGA [2], a montré une amélioration du pronostic périnatal, par comparaison à une cohorte rétrospective plus ancienne [3] : 66 % de grossesses bien suivies vs 45 % ; diminution du taux de prématurité à 12,6 vs 34 % ; diminution des placements du nouveau-né à 4 vs 37 % ; le lien mère-enfant a été jugé bon dans 92 % des cas ; 59 % des pères étaient présents (vs 23 %) et participaient activement aux soins du bébé.

3. Devenir des enfants

Le pronostic cognitif et social des enfants de mères toxicomanes est essentiellement corrélé à la qualité de leur environnement ; l'abondante littérature met bien en lumière les difficultés méthodologiques : modes d'inclusion très variables des cohortes, pourcentages élevés de perdus de vue, poly-intoxications quasi constantes et difficulté majeure pour définir un groupe témoin apparié, en particulier sur le contexte socio-culturel. Par exemple, pour la cocaïne, les données initiales très alarmistes ont été corrigées secondairement d'une façon très rassurante ; les études les plus récentes montrent des anomalies souvent transitoires des interactions mère-enfant, du développement cognitif, du comportement et des apprentissages. Par ailleurs, des corrélations très significatives ont été mises en évidence entre le syndrome d'hyperkinésie-hyperactivité et

l'exposition in utero au tabac [10], auparavant plutôt décrit pour l'alcool.

4. Conclusion

La grossesse est clairement un moment privilégié pour la mise en place ou le renforcement, dans le long et douloureux parcours d'une femme dépendante de substances psychoactives, d'un soutien pluridisciplinaire et en réseau ville-hôpital, qui améliore le pronostic périnatal et qui peut améliorer la qualité de vie de l'enfant et de ses parents. Le traitement de substitution n'est qu'un élément de cette prise en charge ; le plus important est un changement de regard, plus humain qu'autrefois, envers ces familles.

Il faut poursuivre un effort pédagogique pour améliorer les pratiques des professionnels de la périnatalité et favoriser l'abord multiprofessionnel et en réseau de ces familles ; un diplôme d'université (Paris-VII) « Périnatalité et Addictions » est en cours de création.

Références

- [1] Robins LM, Mills JL. Effect of in utero exposure to street drugs. *Am J Public Health* 1993;83(suppl):1–32.
- [2] Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, et al. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependant mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:250–7.
- [3] Lejeune C, Ropert JC, Montamat S, et al. Devenir médico-social de 59 nouveau-nés de mère toxicomane. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26:395–404.
- [4] Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:824–34.
- [5] Wisborg K, Kesmodel U, Brink T, et al. A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. *Arch Dis Child* 2000;83:203–6.
- [6] Mazurier E, Chanal C, Misraoui M, et al. De la femme à l'enfant, les liens interprofessionnels autour de la femme enceinte toxicomane. *Arch Pediatr* 2000;7(suppl. 2):281–2.
- [7] Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999;353:221–6.
- [8] Lejeune C. Management of neonates exposed to illicit drugs during pregnancy. In: Jacqz-Aigrain E, Choonara I, editors. *Paediatric Clinical Pharmacology*, 1 vol. Lausanne: Fontis Media eds; 2006. p. 343–8.
- [9] Chien YC, Liu JF, Huang YJ, et al. Alcohol levels in Chinese lactating mothers after consumption of alcoholic diet during postpartum "doing-the-month" ritual. *Alcohol* 2005;37:143–50.
- [10] Markussen K, Wisborg K, Obel C, et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005;116:462–7.

Table ronde : De l'enfant à l'adulte : le passage en quelques exemples (SFSA, SOFREMIP)

Le passage des adolescents diabétiques de la pédiatrie à la médecine pour adultes : être ou ne pas être perdu en transit ?

Transition from paediatric to adult care for diabetic adolescents: to be or not to be lost in translation?

N. Tubiana-Rufi*, E. Lahaie, P. Jacquin, C. Guitard-Munnich, J. Houdan, L. du Pasquier

Service d'endocrinologie-diabétologie, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Diabète ; Adolescents ; Transition des soins

Keywords: Health transition; Diabetes mellitus type 1; Adolescents; Health care services

Malgré les progrès récents dans les traitements et l'organisation des soins, l'état de santé des jeunes atteints de diabète de type 1 reste aujourd'hui encore préoccupant au niveau international [1]. L'étude du DCCT [2] avait démontré, il y a 12 ans, l'impact majeur d'une prise en charge intensifiée du diabète (traitement, surveillance, suivi fréquent, éducation et soutien concret par une équipe pluridisciplinaire spécialisée) sur l'amélioration du contrôle glycémique (HbA1c) et sur la réduction des complications, y compris chez l'adolescent. Malheureusement, la pratique clinique n'aboutit pas à d'aussi bons résultats.

La période de l'adolescence et la transition de l'adolescence à l'âge adulte sont 2 périodes de transition capitales et délicates pour le jeune confronté à la gestion des multiples demandes de la maladie chronique, tout en négociant avec les tâches du développement de l'adolescence et de l'âge adulte.

1. Transition de l'enfance à l'adolescence

La période de transition de l'enfance à l'adolescence est marquée par une détérioration du contrôle glycémique et par une diminution de l'observance thérapeutique [3,4]. Ces 2 facteurs interagissent pour aboutir en fin de puberté aux taux les

plus élevés d'HbA1c [5,6], et chez les jeunes adultes à un taux notable de complications. Les enjeux de l'adolescence sont pluriels et contradictoires et leur accomplissement conditionne la qualité de vie à l'âge adulte. Ainsi, les adolescents doivent à la fois affronter les exigences de la maladie chronique, les accepter et se réapproprier la conduite de la vie avec le diabète, et réussir les tâches du développement auxquelles tous les adolescents sont confrontés : sexualisation, individualisation et autonomisation. Les questions qui se posent sont : quand et comment placer l'adolescent comme sujet central de sa prise en charge ? Comment aider les parents et adolescents à effectuer les changements nécessaires dans le traitement, et dans les rôles respectifs ? Comment les accompagner dans ces changements avec les doubles objectifs de santé et de développement ? Ces questions concernent les équipes pédiatriques qui suivent ces enfants devenus adolescents et doivent adapter leurs pratiques aux besoins spécifiques de l'adolescence puis les aider à se préparer à l'entrée dans la vie adulte.

2. Transition des soins des structures pédiatriques aux structures pour adultes

La transition dans le suivi diabétologique des structures pédiatriques aux structures médicales pour adultes se fait à cette période très délicate. Ce changement de prise en charge médicale représente d'une part, une séparation avec une équipe

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nadia.tubiana@rdb.aphp.fr (N. Tubiana-Rufi).

soignante connue depuis de nombreuses années, et d'autre part, la construction de nouveaux liens avec un nouveau médecin, une nouvelle équipe, à un moment critique du développement. C'est aussi un mode d'entrée dans le monde des adultes.

Ce passage de relais dans les soins, risque malheureusement d'être associé à une rupture du suivi médical parfois prolongée, source de complications diabétologiques graves, ophtalmologiques et/ou rénales. Les ruptures ont lieu au moment du passage lui-même ou dans les premières années de suivi [5]. Ces « échecs » du passage doivent être prévenus.

Nos travaux antérieurs [7,8] permettent le constat, partagé par la Société américaine de médecine de l'adolescent [9], d'une inertie et insuffisance d'organisation de cette transition qui doit être une approche globale prenant en compte les spécificités sur le plan du développement et des besoins de santé de cette période de la vie. Les recommandations de cette société savante insistent sur la nécessité de promouvoir des approches organisées et coordonnées entre les équipes d'enfants et d'adultes, qui doivent être formées en médecine de l'adolescent et d'organiser une prise en charge en collaboration. Les buts d'une transition des soins organisée et coordonnée pour ces jeunes sont d'optimiser la santé et de faciliter l'atteinte par chaque jeune personne de son potentiel maximum. Les équipes soignantes peuvent avoir un rôle favorable ou défavorable sur l'issue de ce passage. À l'heure actuelle, la notion de cultures de soins différentes en milieux pédiatriques et d'adulte, et leurs implications sur les soins aux adolescents et jeunes adultes émerge.

Des questions se posent : quand et comment cette transition se fait-elle ? Comment la préparer et l'accompagner pour qu'elle ne soit pas synonyme de rupture et d'abandon ? Quel niveau de collaboration est-il souhaitable d'obtenir entre médecins d'enfants et médecins d'adultes ? Quels projets innovants développer en lien entre ces structures ? Ainsi, la prise en charge médicale des personnes diabétiques à l'adolescence est délicate et capitale pour l'avenir de ces patients. Le défi à relever est d'améliorer l'état de santé et d'atténuer le mal-être des jeunes par une organisation des soins et des modalités d'approche des soignants plus appropriés à leurs besoins spécifiques et complexes, tant en pédiatrie (transition enfance–adolescence), qu'en structures médicales pour adultes (transition adolescent–jeune adulte). Ces questions concernent à la fois les domaines médicaux, psychologiques et sociologiques, et méritent des réponses reposant sur une analyse des différents besoins des adolescents eux-mêmes et des soignants.

La nécessité de développer des travaux sur ce thème est soulignée dans 2 articles récents de la littérature [9,10]. De nombreuses questions sur ce relais de soin restent posées : à quel âge, comment, avec quelle préparation, quelles sont les stratégies de soins efficaces pour ces jeunes patients ? Bien que des modèles aient été proposés, des études d'impact manquent toujours. Nous partageons l'avis de Dommergues et Alvin [10] qui soulignent la nécessité de développer des recherches cliniques en collaboration entre pédiatres et médecins d'adultes. C'est pourquoi, nous avons mis en place une étude dans la région Île-de-France qui est en cours actuelle-

ment (projet « Passage » soutenu par la Fondation Wyeth pour la santé des adolescents).

3. Un projet de recherche collaboratif entre équipes pédiatriques et de diabétologie

L'objectif de l'étude est d'optimiser les modalités et l'efficacité du transfert des jeunes diabétiques des structures de diabétologie pédiatrique aux structures de diabétologie pour adultes par une approche centrée sur les besoins spécifiques des patients, collaborative et coordonnée. Il s'agit d'une étude en 3 phases, prenant en compte les aspects scientifiques et médicaux et ceux relevant des sciences humaines et sociales. La première phase est une analyse de la situation actuelle par une étude de suivi de cohorte. Cette phase exploratoire permettra de répondre aux questions suivantes :

- quelles sont les modalités actuelles du transfert et les attentes des patients ?
- Quel est le statut actuel des jeunes diabétiques au moment de la transition des soins de la pédiatrie aux structures de diabétologie pour adultes sur les plans somatiques, psychologiques, socioprofessionnels en étudiant, notamment les conduites à risque, la qualité de vie ?
- Sur le plan psychosocial, les jeunes atteints de diabète diffèrent-ils des adolescents français non atteints de pathologie chronique ?
- Quelle est la prise en charge médicale apportée actuellement à ces jeunes en pédiatrie d'une part, et dans les premières années du suivi en diabétologie pour adultes d'autre part ?
- Comment se fait la transition ? Existe-t-il des ruptures de suivi au moment du passage et dans les premières années du passage ? Quelles en sont les raisons ? Quels sont les facteurs associés aux ruptures de suivi ?
- Quel est le degré de satisfaction par rapport aux soins, exprimé par les jeunes en pédiatrie et en médecine pour adultes ?

Cette phase exploratoire est indispensable, elle permettra d'analyser les impacts de la maladie chronique, le diabète survenu dans l'enfance, chez les adolescents et jeunes adultes. Ces données sont quasi inexistantes et méritent d'être analysées finement pour améliorer la prise en charge des jeunes atteints de diabète de façon adaptée à cette période de la vie, et développer des pratiques collaboratives et concertées entre les équipes pédiatriques, et de diabétologie pour adultes. C'est sur la base des données de cette étude de cohorte que seront validés les facteurs d'impact et que seront définies les modalités d'un programme (phase 2) qui fera ensuite l'objet d'une évaluation (phase 3 du projet).

Notre projet est innovant, c'est à notre connaissance la première étude épidémiologique française sur la transition dans les maladies chroniques de l'enfant. Des informations actuellement inexistantes seront apportées sur les modalités de transition des

soins, les besoins complexes de santé à cet âge de la vie, l'impact du diabète de l'enfant sur les plans psychologiques, de l'insertion sociale et de la qualité de vie des jeunes adultes. Les données psychosociales concernant les jeunes atteints de diabète seront comparées à celles des jeunes Français non atteints de pathologie chronique. Les informations issues de cette phase exploratrice seront prises en compte dans une stratégie d'approche globale élaborée par les équipes d'enfants et d'adultes de façon collaborative et coordonnée (préparation au passage, abord spécifique de l'adolescent, pluridisciplinarité, adéquation de la fréquence et des stratégies de suivi, attentes et besoins des jeunes, satisfaction des soins...). L'évaluation des impacts de nouvelles pratiques sera ensuite mesurée.

Références

- [1] Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. HVIDORE Study Group on childhood diabetes. *Diabet Med* 1998;159:752–9.
- [2] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: diabetes control and complications trial. *J Pediatr* 1994;125:177–88.
- [3] Tubiana-Rufi N. Le diabète insulino-prive à l'adolescence. In: Alvin P, Marcelli D, editors. *Médecine de l'Adolescent*. Issy-les-Moulineaux: Masson Éditions; 2000. p. 167–71.
- [4] Du Pasquier-Fediaevsky L, Tubiana-Rufi N, and the PEDIAB Collaborative Group. Discordance between physician and adolescent perceptions of adherence to treatment: influence of HbA1c level. *Diabet Care* 1999; 22:1445–9.
- [5] Bryden K, Peveler R, Stein A, et al. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood. A longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001;24:1536–40.
- [6] Du Pasquier-Fediaevsky L, Chwalow AJ, Tubiana-Rufi N, and the PEDIAB Collaborative Group. Is the relationship between adherence behaviours and glycemic control bidirectional at adolescence? A longitudinal cohort study. *Diabet Med* 2005;22:427–33.
- [7] Crosnier H, Tubiana-Rufi N. Modalités du passage des adolescents DID de la pédiatrie aux structures pour adultes dans la région Paris-Île-de-France : un appel au travail collaboratif pour améliorer la qualité des soins. *Arch Pédiatr* 1998;5:1327–33.
- [8] Crosnier H, Tubiana-Rufi N. Vécu des jeunes adultes DID sur le passage de la pédiatrie aux structures pour adultes dans la région Paris-Île-de-France. Congrès national de la Société française de pédiatrie. Paris, 18 mai 2001. *Arch Pédiatr* 2001;8(suppl.2):535S.
- [9] Rosen DS, Blum RW, Britto M, et al. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions. Position paper of the society for adolescent medicine. *J Adolesc Health* 2003;33:309–11.
- [10] Dommergues JP, Alvin P. Le relais entre pédiatres et médecins d'adultes dans les maladies chroniques de l'enfant. *Arch Pédiatr* 2003;10:295–9.

Table ronde : De l'enfant à l'adulte : le passage en quelques exemples (SFSA, SOFREMIP)

Mucoviscidose : le point de vue du médecin d'adultes

The transition in cystic fibrosis care: an adult physician's point of view

S. Dominique*, K. Pichon, C. Léguillon, B. Masseline

Clinique pneumologique, CHU de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Maladie chronique ; Adolescence ; Mucoviscidose

Keywords : Chronic illness; Adolescents; Health transition; Cystic fibrosis

D'une maladie de l'enfant, la mucoviscidose est devenue une affection chronique concernant les différents âges de la vie. Actuellement, plus du tiers des patients atteints de mucoviscidose ont plus de 18 ans et il faut s'attendre à ce que cette proportion augmente avec les progrès des traitements et l'amélioration de la survie après transplantation. Sollicités par les pédiatres ou par les patients eux-mêmes, les médecins d'adultes ont dû s'intéresser à un domaine qu'ils connaissaient peu il y a une dizaine d'années. Il leur a fallu investir le champ des connaissances sur la maladie et acquérir des compétences particulières face à une population de jeunes adultes auxquels ils étaient peu habitués. Cette situation a créé une dynamique qui a trouvé un de ses aboutissements en France dans la création de Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) spécifiquement dédiés aux patients adultes. Ce mode d'organisation représente, pour les médecins d'adultes, une forme de reconnaissance de leurs efforts pour répondre à un besoin de santé spécifique à cette population. Grâce aux moyens attribués, les adolescents désireux de quitter le milieu pédiatrique, les jeunes adultes en rupture de suivi, les adultes porteurs de formes atypiques de diagnostic tardif ont pu trouver une structure apte à leur assurer un accueil et une prise en charge adaptés. Pédiatre, médecin généraliste, pneumologue, médecin de la reproduction, médecin de conseil génétique ont désormais à leur disposition un correspondant spécialiste auquel ils peuvent adresser un patient atteint ou suspect de

mucoviscidose. Ainsi, pour les équipes pédiatriques, la question du passage d'un patient atteint de mucoviscidose vers le milieu de la médecine d'adulte ne se pose plus aujourd'hui comme une difficulté mais comme un processus « naturel » qu'il convient d'organiser. Pour donner un écho à leurs préoccupations à ce sujet, le point de vue de médecins d'adultes, qui sont confrontés à cette situation, apparaît intéressant à connaître.

1. Un « passage » réussi

Le « passage » en secteur d'adultes survient à une période délicate de la vie de l'individu atteint de mucoviscidose [1]. L'adolescent vit une période de mutation tant du point de vue de la construction de sa personnalité et de ses relations au monde que du point de vue de la maladie qui peut connaître durant cette phase un tournant évolutif (aggravation respiratoire, installation d'un diabète, etc.). Ces modifications sont généralement une source d'anxiété qui peut être aggravée par le passage en milieu d'adultes. Cette crainte, souvent cachée chez l'adolescent, est un enjeu difficile à surmonter car le monde des « adultes » résonne comme une incitation à progresser vers un avenir qui est lourd de menaces. Comment « aller de l'avant » en étant porteur d'une maladie qui engage le pronostic fonctionnel et vital ? L'adolescent peut se sentir alors abandonné par l'équipe pédiatrique et laissé seul face à une maladie que jusqu'alors d'autres avaient assumée pour lui. Sa relation à l'équipe pédiatrique est très ancienne, bien souvent dès la naissance, et elle peut servir d'instrument pour se rassu-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : stephane.dominique@chu-rouen.fr (S. Dominique).

rer ce d'autant mieux que l'équipe ou la famille partageant cette angoisse peuvent entretenir une attitude ambiguë face à la nécessité d'un passage. La confrontation à la médecine d'adultes va bouleverser son rapport à la maladie car désormais c'est directement à lui que le médecin s'adressera avec des paroles et des examens bien plus fixés vers la recherche de signes pathologiques. Pour le médecin d'adultes, prendre en charge un jeune adulte atteint de mucoviscidose, c'est aussi s'engager dans un processus complexe qui demande un investissement important où interviendront non seulement ses compétences professionnelles mais aussi ses émotions. Ce n'est pas sans difficulté qu'il doit accepter que ce « nouveau » patient ait une connaissance ancienne de « sa » maladie face à laquelle il va confronter son savoir médical. Il aura à intervenir sous le regard de la famille dont il maîtrise moins bien le « passé » que son confrère pédiatre. Il aura à prendre la suite du pédiatre avec, implicitement, la tâche de maintenir ou de préserver l'état de santé du patient qu'on lui confie. Ces différents aspects peuvent susciter une part d'appréhension face à ce jeune adulte qui arrive à sa consultation. Cela est encore plus vrai lorsque ce médecin a une expérience récente dans la mucoviscidose. C'est à cette occasion qu'il est amené à s'interroger sur ses motivations pour s'investir dans cette pathologie et cette question peut être pour lui inconfortable. Au total, le passage est un moment charnière qui réveille en chacun des acteurs les peurs face à cette maladie et il ne pourra donc être réussi que dans un climat de confiance. Pour qu'il soit vécu le mieux possible, il faut par conséquent l'annoncer de longue date, le planifier en y impliquant tous les intervenants afin qu'ils se sentent responsables de sa réussite. Il ne saurait se limiter à des règles dictées par l'état-civil ou par les circonstances : tout doit être mis en œuvre pour en adapter le moment à chaque individu.

2. Les conditions d'un passage « réussi »

Les modalités de transfert peuvent changer selon les équipes s'occupant de mucoviscidose en partie en raison de l'éloignement variable entre les centres pédiatrique et adulte [2]. Mais quelles que soient les distances, pédiatre et médecin d'adultes ont chacun à adopter une stratégie qui vise à faire de l'adolescent un acteur de sa santé et de sa vie en général [3]. Pour le pédiatre, il s'agit d'anticiper cette phase en y préparant le patient et sa famille vers l'âge de 12 ans. Il doit être lui-même convaincu qu'il s'agit d'une étape incontournable qui aidera le patient à devenir plus autonome et sa famille à trouver la « juste » distance. Le pédiatre doit être conscient que le médecin d'adultes n'aura qu'une influence limitée sur les comportements installés dès l'enfance face à la maladie. Le psychologue a une action essentielle dans cette phase de préparation pour repérer les situations à « risque » et pour amener l'adolescent et ses proches à accepter les changements qui s'annoncent tant du point de vue affectif que médical. En prévision de ce passage, l'équipe de pédiatrie doit présenter au patient l'équipe du centre d'adultes, en la valorisant. L'adolescent doit acquérir peu à peu une indépendance face aux traitements, savoir repérer les signes d'aggravation de sa maladie et gérer lui-même un

certain nombre de situations. Il est primordial qu'il soit mis seul en présence du pédiatre. Il est utile qu'il puisse disposer d'un dossier personnel où il conservera les documents importants nécessaires à la connaissance de sa maladie. S'il le souhaite, le patient doit pouvoir au préalable rencontrer le médecin d'adultes et/ou les membres de l'équipe du centre d'adultes. Cette rencontre peut se faire selon les endroits dans le centre pédiatrique ou dans le futur centre d'adultes. Il est également souhaitable que l'adolescent puisse visiter les locaux du centre. Par des contacts réguliers avec le médecin d'adultes, le pédiatre pourra présenter le dossier du patient et ajuster les conditions et la date du passage. C'est à lui que revient le soin de décider du moment le plus approprié pour ce passage en accord avec le patient. Il évitera de le faire dans les périodes d'aggravation de la maladie ou lorsqu'il y a une attente de transplantation. Le mieux est de choisir une phase stable sur le plan familial et scolaire. Par des réunions communes, par des contacts lors de staff ou de conférence scientifique, le pédiatre et le médecin d'adultes pourront établir une relation de confiance. De même, les équipes soignantes des centres pédiatrique et adulte doivent avoir des occasions de rencontres afin qu'elles se connaissent et que chacun des membres du centre pédiatrique puisse donner des informations sur le patient à leur correspondant du centre adulte. L'infirmière coordinatrice du CRCM a un rôle primordial dans cette phase. Elle peut expliquer les modalités de la prise en charge dans le centre pédiatrique, retracer l'histoire de la maladie et donner les particularités du patient et de son entourage familial. Dans cette période de préparation au passage, le médecin d'adultes reste en « phase d'observation » et il est préférable qu'il n'intervienne pas dans les décisions thérapeutiques. En revanche, il présente au patient son centre et lui en explique le fonctionnement et ses habitudes. Lorsque le passage a été fixé, il doit apparaître comme définitif. Il est possible que le patient soit accompagné la première fois par le pédiatre ou l'infirmière coordinatrice du centre pédiatrique. Dans certains cas, l'infirmière est commune aux 2 centres, ce qui est un élément facilitant beaucoup le passage. L'objectif prioritaire dans cette phase, qui est souvent de plusieurs mois, doit être de préserver la cohérence du suivi sans dénigrer ce qui a été fait et d'atténuer les effets psychologiques du transfert à la période critique de l'adolescence afin d'éviter une rupture des soins. Il faut atteindre cet objectif sans chercher à reproduire un « mode de fonctionnement pédiatrique ». Cet équilibre à trouver entre les spécificités de la médecine d'adultes et une attitude d'écoute bienveillante permettra à ce jeune adulte « en devenir » de prendre des décisions concernant « sa » maladie et surtout son existence. Initialement, un temps particulier doit être réservé à vérifier les connaissances, les habitudes et les projets du patient. Indirectement, le médecin pourra se faire un avis sur les compétences du patient et évaluer ses attentes particulières. C'est l'occasion à ne pas manquer pour aborder des sujets qui auraient pu être écartés dans le centre pédiatrique (tabac, sexualité, désir de contraception, fertilité). L'échange doit être suffisamment long ; il ne doit pas se limiter à un examen physique suivi d'un bilan complémentaire et conclu par la remise d'une ordonnance. Généralement, un des membres de la famille est présent. Le médecin

devra d'emblée le mettre dans une situation qui valorise sa présence et qui reconnaisse son rôle dans le passé, tout en lui faisant comprendre que sa place n'est plus la même. Dans les faits, cela peut commencer par une invitation aimable à passer dans la salle d'attente, une fois les présentations faites. Dans certaines circonstances, cette recommandation peut s'adresser au « petit ami », voire au conjoint qui a pu parfois se substituer au rôle de protecteur que le père ou la mère avait pu prendre dans le passé. Mais l'équipe de médecine adulte doit considérer que la cellule familiale garde une grande importance pour le patient dont la vie sociale peut être réduite par la mucoviscidose. Il faudra préserver un lien avec l'entourage pour éviter l'isolement du patient et prévenir des situations difficiles en cas d'aggravation de la maladie. Le médecin d'adultes doit disposer des renseignements médicaux et des résultats d'examen complémentaires. Il est important qu'il sache si le pédiatre souhaite recevoir des informations écrites sur le suivi. Avec le temps, le médecin d'adultes pourra changer les modalités de prise en charge en s'adaptant aux souhaits du jeune adulte et modifier les habitudes thérapeutiques tout en restant le seul ordonnateur des soins. Le pédiatre doit se garder alors d'intervenir. Ayant acquis progressivement une bonne connaissance du patient et de son état de santé, le médecin peut répondre aux besoins éducatifs et estimer à quel moment il lui faudra aborder un projet de transplantation pour les patients les plus sévères. Tout au long du suivi, les équipes pédiatrique et adulte doivent

continuer à échanger des informations sur le patient. Dans une démarche plus générale, les équipes doivent faire une évaluation rétrospective des passages effectués pour ajuster leur pratique.

3. Conclusion

Le passage d'un jeune adulte atteint de mucoviscidose n'est pas une simple passation de relais entre équipes. C'est un « pont » dont il faut construire solidement les piles, l'une sur le « rivage » pédiatrique dès la petite enfance, l'autre sur le « rivage » adulte dès l'adolescence afin que la personne puisse faire face aux incertitudes que l'avenir lui prépare et prendre les décisions adaptées à son état de santé. C'est par une collaboration régulière que pédiatre, médecin d'adultes et autres membres des CRCM parviendront à relever ce défi que l'amélioration de l'espérance de vie leur a lancé.

Références

- [1] Alvin P, de Tournemire R, Anjot MN, et al. Maladie chronique à l'adolescence : 10 questions pertinentes. Arch Pediatr 2003;10:360–6.
- [2] Campbell Welsch C. In: Issues of transition. In: Bluebond-Langner éd. Psychosocial aspects of cystic fibrosis. London: Arnold; 2001. p. 150–60.
- [3] Bellon G, Durieu I. Les modalités du passage à l'âge adulte pour l'enfant atteint de mucoviscidose. Arch Pediatr 2001;8(Suppl. 2):224–6.

Table ronde : De l'enfant à l'adulte : le passage en quelques exemples (SFSA, SOFREMIP)

La continuité des soins en rhumatologie pédiatrique

Transition care in pediatric rheumatology

A.-M. Prieur*, C. Deslandre, I. Lemelle

Centre de référence national pour l'arthrite juvénile, Assistance-publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Necker-Enfants-malades,
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Arthrite juvénile ; Adolescence

Keywords: Arthritis, juvenile, rheumatoid; Adolescence; Health transition

Les maladies rhumatismales peuvent commencer à tout âge de l'enfance. Au cours de la première année de vie ce sont surtout les fièvres héréditaires et certaines arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) comme la forme systémique d'AJI. Plus tard, lors de la première enfance, ce sont également les AJI dans toutes leurs formes, mais également des connectivites, tout particulièrement les dermatomyosites. Chez l'enfant plus grand, autour de l'âge de 10 ans ce sont les AJI et d'autres connectivites comme le lupus érythémateux disséminé surtout chez les filles.

Nous avons peu d'informations sur le devenir des AJI après l'adolescence. La plupart des publications sur l'état de ces patients émanent de services de rhumatologie, et porte sur des patients toujours suivis. En 2005, Adib, et al. ont revu une quinzaine de publications de ces 10 dernières années rassemblant un total de 3567 patients et ont montré des résultats excessivement variables suivant les auteurs [1,2]. Leur attention s'est beaucoup plus portée sur l'évolutivité de la maladie elle-même, et sur le retentissement fonctionnel à long terme. Malgré le mérite d'avoir conduit une telle étude, peu de données sur le devenir social et sociétal sont montrées. Nous avons voulu nous pencher sur ces problèmes en contactant des enfants suivis en pédiatrie et actuellement âgés de 20 ans et plus. Partant de cohortes pédiatriques, l'objectivité de l'évalua-

tion sur le devenir des enfants atteints de maladies rhumatismales est en principe plus solide.

1. Quels sont les facteurs pouvant grever l'avenir à long terme des enfants souffrant d'AJI ?

1.1. La maladie elle-même

Les formes systémiques d'AJI (FS-AJI) peuvent débuter lors de la première année de vie surtout après l'âge de 6 mois et ne concernent alors presque exclusivement que les petites filles. Après l'âge d'1 an, il s'agit autant de filles que de garçons. Après 10 ans d'évolution en moyenne, la moitié des FS-AJI sont guéries. C'est-à-dire qu'elles n'ont plus aucune manifestation inflammatoire clinique ou biologique. Seules peuvent persister des séquelles articulaires grevant alors la vie quotidienne de ces patients. L'autre moitié est toujours évolutive. À l'adolescence et à l'âge adulte, ces formes systémiques doivent toujours être considérées comme telles et ne doivent pas être alors dénommées polyarthrite rhumatoïde.

Les formes oligoarticulaires de l'enfant (OA-AJI) sont très spécifiques de l'âge pédiatrique. Elles surviennent surtout chez les petites filles (80 % des cas), et avant l'âge de 5 ans dans 2/3 des cas. Elles n'ont pas de contrepartie chez l'adulte. Elles sont caractérisées par la présence d'anticorps antinucléaires et par un risque élevé d'uvéite à œil blanc. Après 5 ans d'évolution, 1 enfant sur 3 souffre d'une uvéite. Cette uvéite peut se révéler de nombreuses années après le premier signe articulaire même si les manifestations articulaires ont totalement disparu. Le pro-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : anne-marie.prieur@nck.aphp.fr (A.-M. Prieur).

nostic à long terme est fortement lié à l'évolution de l'uvéite, plus qu'à l'atteinte articulaire elle-même.

Le pronostic lointain des formes polyarticulaires est très variable. Le retentissement fonctionnel peut grever l'avenir de ces patients, et leur insertion dans une vie personnelle et/ou professionnelle dépendre de l'atteinte articulaire séquellaire ou évolutive.

1.2. Les traitements

Les traitements administrés dans l'enfance peuvent lourdement et définitivement affecter le pronostic à long terme de ces enfants. Au premier chef, la corticothérapie. Le risque de retard de croissance reste la hantise des pédiatres. Elle ne peut malheureusement pas toujours être évitée, en particulier dans les FS-AJI. Des possibilités d'utiliser l'hormone de croissance peuvent faire espérer de réduire un peu ce risque à l'avenir. Le risque d'ostéoporose à l'âge adulte secondaire à la corticothérapie est bien documenté. Autre méfait de la corticothérapie, les vergetures qui sont indélébiles et qui persistent à l'âge adulte. Un régime limitant le risque d'obésité en réduisant l'apport de sucres rapides et surtout de sucres lents diminue le risque de vergetures. D'autres complications à long terme, surtout liées aux immunosuppresseurs, sont les risques oncogènes et le risque de stérilité, d'où la nécessité de ne les utiliser que lorsque l'on est sûr d'en tirer un bénéfice. Quant aux nouvelles biothérapies, leurs risques à long terme ne sont pas encore bien connus.

2. Arrive l'adolescence, comment envisager la continuité des soins ?

Il est toujours difficile pour un adolescent et pour sa famille de s'adapter à un nouvel environnement médical. C'est l'âge pour l'adolescent, qu'il soit malade ou non, où il consolide sa propre identité, où il s'affranchit de ses parents et où il a des projets personnels. L'adolescence pour les parents, c'est laisser plus d'autonomie à l'enfant, tout en s'associant aux démarches entreprises par cet adolescent.

2.1. La transition des soins est une nécessité

C'est une période d'interface entre les soins donnés par le pédiatre et le suivi par le médecin d'adultes, qui s'étend dans la durée. Les adolescents sont souvent réticents pour quitter le cocon pédiatrique. La maturation physique est souvent retardée au cours des maladies chroniques. Les pédiatres, tout comme les médecins d'adultes sont mal à l'aise pour affronter cette période. L'illustration la plus flagrante de tous ces problèmes est l'abandon des problèmes sexuels. Des enquêtes diligentées par les différents groupes, surtout chez les Anglo-Saxons, ont révélé que l'information n'est jamais assez dispensée. Une grande majorité d'adolescents indique qu'ils n'ont jamais eu de discussion avec les spécialistes pour la contraception, les problèmes éventuels de stérilité au cours des maladies chroniques, le risque fœtal... C'est une discussion qu'il faut aborder

avec tact, en dehors des parents. Il faut également bien sûr que les parents ou les responsables de l'adolescent soient aussi conscients de cette problématique.

2.2. À quel moment envisager le transfert ?

Le transfert par rapport à la transition est le moment où le suivi de l'enfant et de l'adolescent devient un suivi d'adulte, et ce transfert se situe à la fin du processus de transition. Il n'y a pas d'âge automatique. Le transfert est fonction de la maturité physique et mentale de l'adolescent, de son état médical au moment du transfert. Il n'est pas très « élégant » de transférer un patient qui va mal. Il vaut mieux opérer ce transfert dans une période de bon équilibre de la maladie. Ce transfert doit s'effectuer si l'adolescent le souhaite, en connivence également avec les parents ou les responsables du patient. Bien entendu, ce transfert doit se situer après en avoir informé le spécialiste adulte, afin qu'il soit au courant de la pathologie de ce patient.

2.3. Les équipes spécialisées

Les centres spécifiques pour adolescents souffrant de pathologies somatiques sont très rares, surtout en France. La plupart des services d'adolescents sont en fait dédiés, à juste titre d'ailleurs, aux maladies psychologiques et psychiatriques. Mais très peu de centres existent pour une approche globale des maladies chroniques sur le plan somatique et psychologique. Une possibilité peu coûteuse est d'avoir des consultations conjointes entre le pédiatre et le spécialiste de l'adulte afin de pouvoir présenter le patient, son dossier, et que ce patient accepte le suivi ultérieur de plein gré. Il n'en reste pas moins que des services pour adolescents, en connexion étroite avec le service de pédiatrie et le service d'adulte permettraient d'assurer la transition dans de meilleures conditions surtout pour les maladies sévères.

2.4. L'information actuellement disponible

Les patients et leurs familles ont besoin d'information. En 2007, l'accès à Internet est un progrès fantastique et très utile à condition de ne pas naviguer n'importe où. Nous recommandons à nos patients de ne pas hésiter à nous en parler et à poser toute question pour laquelle ils ne seraient pas assez bien informés. Nous leur indiquons le site www.printo.it où sont présentées toutes les affections rhumatologiques chez l'enfant en des termes simples pour lecteur non médecin, en plus de 40 langues différentes. Une autre manière d'informer les patients repose sur les associations de malades (www.kourir.fr) qui peuvent éditer des brochures, soit à l'attention des parents, soit à l'attention des adolescents.

3. Que sont devenus les enfants ?

La première étape est de demander aux patients eux-mêmes quel fut leur parcours entre leur enfance et l'âge adulte. Nous avons abordé cette problématique en répondant aux souhaits de

Claude Griscelli, président de la Fondation Wyeth pour la santé de l'enfant et de l'adolescent dans le cadre d'une action concernant les conséquences sociales et sociétales, à l'âge adulte, des enfants et adolescents atteints de maladies chroniques. Ipsos Santé, partenaire de la Fondation Wyeth a apporté son concours en adaptant son savoir-faire dans l'élaboration d'un questionnaire spécifique.

Nous avons adressé plus de 800 questionnaires à des patients ayant été suivis dans l'enfance dans 3 centres de rhumatologie pédiatrique, et devenus adultes. Il s'agissait d'un questionnaire autoadministré dont les informations demandées concernaient 4 domaines principaux :

- le point sur la maladie rhumatismale actuelle, son évolutivité, les traitements éventuels, la satisfaction du suivi, et « les problèmes » par rapport au début de la maladie, c'est-à-dire essentiellement des séquelles retentissant sur la vie quotidienne, comme un retard de croissance ou une atteinte oculaire ;
- des informations sur la maladie dans l'enfance, âge de début, diagnostic initial, atteinte oculaire... ;
- comment s'est déroulé le passage à l'âge adulte, en particulier, l'adolescence a-t-elle été une période difficile, à quel âge le pédiatre a-t-il cessé le suivi, comment s'est déroulé le changement de médecin, le pédiatre avait-il bien préparé le transfert ?
- la situation actuelle, essentiellement sur le plan social et sociétal, retentissement de la maladie sur la qualité de vie, la vie quotidienne, situation de couple, les enfants, les diplômes, l'activité professionnelle, les conditions de vie matérielle ...

Un premier envoi de questionnaires a permis d'obtenir un taux de réponse très satisfaisant de 32 % (255 patients), avec 22 % (180 patients) de « retour à l'expéditeur », ce qui était prévisible compte tenu des changements de domicile, voire d'identité pour les femmes mariées.

D'une façon générale, les réponses provenaient pour 2/3 de femmes pour 1/3 d'hommes. Cinquante-quatre pour cent ont un métier, et 27 % sont étudiants. L'âge moyen du début de la maladie rhumatismale était de 4,5 ans dont 80 % ayant débuté leur maladie avant l'âge de 8 ans. La maladie est évolutive dans 50 % des cas. Le passage par l'adolescence est considéré comme difficile dans 53 % des cas. Dans plus de 2/3 des cas, le changement de médecin s'est néanmoins fait de façon satisfaisante. Vingt-sept pour cent des patients ont un retard de croissance, et 31 % ont un « problème aux yeux ». La qualité de vie est satisfaisante ou assez satisfaisante dans 2/3 des cas.

Cette première enquête permet d'avoir une idée sur le devenir de ces patients ainsi que sur les conditions dans lesquelles s'est déroulée la transition. Cette enquête sera poursuivie en essayant de contacter les patients qui n'ont pas répondu, voire même les patients qui ont changé d'adresse si cela est possible, une étape ultérieure à cette enquête sera de proposer un questionnaire beaucoup plus détaillé afin de cerner les difficultés de la transition des soins, et essayer de faire des propositions pour tenter d'y remédier.

Remerciements

Nous remercions la « Fondation Wyeth pour la santé de l'enfant et de l'adolescent » sans laquelle ce travail ne pourrait être réalisé.

Références

- [1] Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. frequency of different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2005;8:995–1001.
- [2] Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: II. predictors of outcome in juvenile arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;8:1002–7.

Table ronde : Les apports de la génétique dans la compréhension des pathologies pédiatriques
(interface Inserm–SFP–SFRP)

Bases génétiques et moléculaires des neurocristopathies

Genetic and molecular bases of neurocristopathies

H.-C. Etchevers, J. Amiel, S. Lyonnet*

Inserm U781, université Paris-V, Assistance publique–hôpitaux de Paris, hôpital Necker–Enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 16 avril 2007

Mots clés : Neurocristopathies ; Malformations

Keywords: Neural crest, abnormalities; Malformations, genetics

Les cellules de la crête neurale (CN) sont produites chez l'embryon de la 3^e à la 5^e semaine de grossesse, au niveau des bourrelets médullaires séparant la plaque neurale de l'ectoderme. Au cours de la fusion des bourrelets médullaires, qui aboutit à la formation d'un tube à l'origine du futur système nerveux central (SNC), les cellules de la CN se détachent et adoptent un type mésenchymateux. Elles migrent alors à travers le corps et envahissent pratiquement tous les organes.

Les cellules dérivées des cellules de la CN comprennent les neurones et les cellules de support de l'ensemble du système nerveux périphérique (sensoriel et autonome), les cellules adrénergiques et autres cellules endocrines, ainsi que toutes les cellules pigmentaires, à l'exception de celles dérivant de la rétine [1,2]. Au niveau de la tête, les cellules de la CN donnent également naissance aux tissus conjonctifs et structuraux du crâne (de type dermique osseux ou cartilagineux), et aux tendons musculaires. Elles infiltrent et sont essentielles au fonctionnement d'éléments glandulaires ou vasculaires tels que le thymus, les glandes thyroïde et parathyroïde, la région conotruncale du cœur et l'ensemble du secteur vasculaire branchial, donnant naissance à des cellules de tissus conjonctifs, adipeux ou encore du muscle lisse.

Le fait que les cellules de la CN n'aient été retrouvées que chez l'embryon exclut de les considérer comme de réelles cellules souches. Cependant, il a été récemment démontré que le

système nerveux intestinal du rat adulte contient des cellules de la CN capables de s'autorenouveler et multipotentes. Par ailleurs, les mélanocytes aviaires peuvent, in vitro, se différencier en cellules gliales, en neurones et en cellule de type muscle lisse, ce qui suggère aussi la persistance de progéniteurs multipotents. Il est probable que les cellules dérivées des cellules de la CN sont le produit d'une restriction progressive du potentiel développemental.

Le choix final du phénotype à mettre en place à tel ou tel endroit de l'organisme résulte de l'action combinée de différents facteurs extrinsèques, appartenant au microenvironnement embryonnaire, et des propriétés qu'ont les cellules elles-mêmes d'adapter leur réponse à ces influences extérieures. On a ainsi observé qu'une déficience en facteurs de croissance neurotrophiques et en gènes codant pour leur récepteur entraîne une pénurie des sous-types cellulaires correspondants dérivés des cellules de la CN. Si la migration et le devenir des cellules de la CN sont imposés par la nature des tissus environnants au moment où elles quittent l'ébauche neurale, ils ne dépendent pas, contrairement à ce qui avait été avancé, des propriétés intrinsèques retrouvées localement le long de l'axe neural.

1. Définition des neurocristopathies

Une anomalie dans la migration, la différenciation, la division ou la durée de vie des cellules de la CN entraîne la formation de dysplasies organiques ou tissulaires, aux caractéristiques cliniques et pathologiques extrêmement diverses. En

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lyonnet@necker.fr (S. Lyonnet).

raison de leur origine embryonnaire commune, Bolande avait suggéré de rassembler ces pathologies sous le terme de « neurocristopathies », pour souligner le fait qu'elles partageaient des mécanismes pathogéniques communs. Des définitions plus nuancées ont été proposées par la suite, permettant de prendre en compte l'importante diversité des cellules dérivées des cellules de la CN et des organes dans lesquelles elles jouent à part entière, et de façon prolongée, un rôle fonctionnel. Cependant, classer telle ou telle maladie dans la catégorie des neurocristopathies s'effectue sur la base des connaissances disponibles à un moment donné, des données scientifiques en perpétuelle évolution avec l'avènement et l'essor de l'embryologie moléculaire.

Certains troubles, notamment ceux entraînés par la défiance fonctionnelle de cellules de la CN déjà différenciées, n'ont pas été inclus dans la liste des neurocristopathies présentée ici (Tableau 1). Ainsi, bien que l'albinisme oculocutané corresponde bien à une affection des mélanocytes dérivés de la CN, il provient moins d'un problème dans leur développement que d'un problème dans leur fonction métabolique finale (la synthèse de mélanine). De fait, l'idée ici est de restreindre la définition d'une neurocristopathie aux pathologies pour lesquelles les perturbations observées dans les cellules de la CN sont causales, et ne constituent pas un phénomène secondaire. Les craniosténoses simples, par exemple, en sont exclues, dans la mesure où elles semblent refléter un défaut de fonction des ostéoblastes associé, dans les formes syndromiques, à des problèmes osseux au niveau des jambes, des côtes ou des vertè-

bres, aucun de ces éléments n'ayant de composant issu des cellules de la CN (exception faite du syndrome craniofrontonasal, qui implique une perturbation des cascades de gènes intervenant dans la migration des cellules de la CN).

2. Diagnostic clinique des neurocristopathies

Il est important, devant un patient présentant de multiples anomalies congénitales, de considérer la situation d'un point de vue embryologique, afin de déterminer une éventuelle cause commune sous-jacente. Les cellules de la CN colonisent 4 compartiments, de taille différente : la peau, le système nerveux périphérique, une partie du système endocrinien et un pôle pharyngocéphalique. Les anomalies touchant l'un ou l'autre de ces compartiments trouvent a priori leur origine dans un même domaine initial, ce qui justifie l'examen soigné des autres compartiments qui en dérivent. Le Tableau 1 compare les neurocristopathies isolées et syndromiques, d'une part, et les distinctions à faire entre symptômes cancéreux et malformatifs d'autre part. Bien entendu, les neurocristopathies syndromiques peuvent à la fois avoir des composantes cancéreuses et malformatives : il est effectivement rare de rencontrer une neurocristopathie syndromique pure. Toutefois, ce concept de neurocristopathie est utile aux cliniciens dans leur approche du patient, puisqu'il permet de regrouper sous un même étendard des symptômes apparemment divergents et non reliés entre eux. Examinons maintenant, à titre d'exemple, quelques cas de figures représentatifs de neurocristopathies de présentation pédiatrique.

Tableau 1
Exemples de neurocristopathies, classées selon leur type et le compartiment concerné

	Peau	Système nerveux périphérique	Système endocrinien	Pôle pharyngocéphalique
<i>Cancers</i>				
Isolés	Mélanome Carcinome à cellules de Merkel	Neuroblastome Schwannome Paragangliome	Phéochromocytome Épithéliome médullaire de la thyroïde Paragangliome chromaffine Tumeurs carcinoïdes	Hémangiopéricytome Paragangliome non-chromaffin (oreille)
Syndromique	Neurofibromatose I ^b Mélanose neurocutanée	Hirschsprung + neuroblastome	Néoplasies multiples endocriniennes 2A, B	Hypoventilation congénitale centrale
<i>Malformations</i>				
Isolées	Nævus congénital géant Piébaldisme	Hirschsprung		Malformations artérioveineuses cérébrodurales Fentes palatine et labiale Moya-moya Cardiopathies conotruncales isolées Aplasie des glandes lacrymales et salivaires
Syndromiques	Sturge-Weber	Waardenburg Dysautonomie familiale de type 2	Allgrove Bamforth-Lazarus	CHARGE ^a DiGeorge Pierre Robin Holoprosencéphalie ^{a,b} Kallmann ^a Rieger ^a Binder ^a Mœbius ^a Johanson-Blizzard ^a Treacher-Collins-Franceschetti Craniofrontonasal ^b Goldenhar ^{a,b} Orofacial-digital VI ^{a,b}

^a Syndromes comportant une composante endocrinienne imputable aux cellules de la crête neurale non endocrines, essentielles à la formation de l'hypophyse.

^b Cas combinant une neurocristopathie avec des malformations non neurocristopathiques.

2.1. Anomalies du développement des mélanoblastes

Les mélanoblastes issus des CN migrent essentiellement vers 3 destinations : la jonction derme–épiderme, le bulbe capillaire dans le derme, l’iris et la choroïde au niveau de l’œil (les mélanocytes de la rétine dérivent de la plaque optique). Les anomalies du développement des cellules des CN à destinée mélanocytaire se manifestent par l’existence de zones cutanées dépigmentées dès la naissance du fait de l’absence de mélanocytes. Ces anomalies de la pigmentation

se distinguent du vitiligo au cours duquel la dépigmentation est un phénomène acquis après la naissance, et de l’albinisme qui est une anomalie de la fonction et non du développement du mélanocyte. Les anomalies de la pigmentation se retrouvent dans différentes neurocristopathies, soit isolées comme dans le piebaldisme, soit associées à d’autres anomalies du développement comme dans le syndrome de Waardenburg. En matière tumorale, c’est le mélanome, de manifestation pédiatrique exceptionnelle, qui constitue le meilleur exemple (Tableaux 1 et 2).

Tableau 2
Gènes ou loci de neurocristopathies

Maladie ou syndrome	MIM	Hérédité	Gène	Chromosome	Modèle murin spontané ou transgénique (+)
Piebaldisme	172800	AD	<i>KIT</i>	4q12	<i>White-spotting</i> , +
Mélanome	155600	AD		1p36	
Mélanome	155600	S	<i>NRAS</i>	1p13.1	+
Mélanome	155600	S	<i>BRAF</i>	7q34	+
Mélanome	155600	AD, S	<i>CDKN2A</i>	9p21	+
Mélanome	155600	AR, S	<i>MC1R</i>	16q24.3	<i>Tawny, recessive yellow, tobacco-darkening, sombre</i> , +
Mélanome	155600	AD, S	<i>CDK4</i>	12q14	+
WS1	193500	AD	<i>PAX3</i>	2q35	<i>Spotch</i> , +
WS3	193500	AR	<i>PAX3</i>	2q35	<i>spLotch</i> , +
WS2A	193510	AD	<i>MITF</i>	3p14	<i>Microphthalmia, Vitiligo, White, Red eyed white, Brownish</i> , +
WS2B	600193	AD		1p	
WS2C	606662	?		8p23	
WS2D	608890	AR	<i>SNAI2</i>	8q11	+
WS4	277580	AR	<i>EDNRB</i>	13q22	<i>Piebald, piebald lethal</i> , +
WS4	277580	AR	<i>EDN3</i>	20q13	<i>Lethal spotting</i> , +
WS4	277580	AD	<i>SOX10</i>	22q13	<i>Dominant megacolon</i> , +
HSCR	142623	CI*	<i>RET</i>	10q11.2	+
HSCR	142623	CI	<i>GDNF</i>	5p13.2	+
HSCR	142623	CI	<i>ARAF</i>	Xp11.3	+
HSCR	142623	CI	<i>NTN</i>	19p13.3	+
HSCR	142623	CI	<i>EDNRB</i>	13q22	<i>Piebald, piebald lethal</i> , +
HSCR	142623	CI	<i>EDN3</i>	20q13	<i>Lethal spotting</i> , +
HSCR	142623	AD	<i>PHOX2B</i>	4p12	+
HSCR	142623			3p12	
HSCR	142623			19q13	
HSCR	142623	AD	<i>LICAM</i>	Xq28	+
NB	256700	AD, S	<i>PHOX2B</i>	4p12	+
Haddad	209880	AD, S	<i>PHOX2B</i>	4p12	+
CCHS	209880	AD, S	<i>PHOX2B</i>	4p12	+
Phéochromocytome	171300	AD	<i>RET</i>	10q12	+
Phéochromocytome	171300	AD	<i>SDHB</i>	1p36	
Paragangliome 4	115310	AD	<i>SDHB</i>	1p36	
Paragangliome 2	601650	AD		11q13.1	
Paragangliome 3	605373	AD	<i>SDHC</i>	1q21	
Paraganglioma 1	168000	AD	<i>SDHD</i>	11q23	+
Phéochromocytome	171300	AD	<i>SDHD</i>	11q23	+
MC carcinome	602690.0019	S	<i>SDHD</i>	11q23	+
NEM2A	171400	AD	<i>RET</i>	10q12	+
NEM2B	162300	AD	<i>RET</i>	10q12	+
CMT	155240	AD	<i>RET</i>	10q12	+
Dysautonomie de type 2	256800	AR	<i>NTRK1</i>	1q21	+
NF1	162200	AD	<i>NF1</i>	17q11	+
DiGeorge	188400	AD		22q11.2	
CHARGE	214800	AD	<i>CHD7</i>	8q12	
Goldenhar	164210	AD		14q32	
Moebius	157900	AD		13q12.2–q13	
Bamforth-Lazarus	241850	AR	<i>FOXE1</i>	9q22	+
Rieger 1	180500	AD	<i>PITX2</i>	4q25	+
Rieger 2	601499	AD	<i>FOXC1</i>	13q14	<i>Congenital hydrocephalus</i> , +
Craniofrontonasal	304110	XLD	<i>EFNB1</i>	Xq13.1	+
Allgrove	231550	AR	<i>ALADIN</i>	12q13	

AD ou AR : autosomique dominant–récessif ; XL : lié aux chromosomes X ; CI : hérédité complexe ; * : locus majeur ; S : somatic.

2.2. Anomalies des dérivés endocrines : néoplasies endocriniennes multiples de type 2

Les néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM 2) constituent un groupe de syndromes de prédisposition familiale aux tumeurs des glandes endocrines dérivées des CN (phéochromocytome, carcinome médullaire de la thyroïde). Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) se développe à partir des cellules C sécrétrices de calcitonine et est retrouvé de manière constante, alors qu'un phéochromocytome (tumeur dérivée des cellules chromaffines de la médullosurrénale) est présent dans environ 50 % des cas. Les NEM2 se comportent comme des caractères autosomiques dominants d'expression variable, mais de pénétrance quasi complète au-delà de 30–40 ans. Le gène de susceptibilité a été identifié, il s'agit du proto-oncogène *RET* pour lequel des formes réarrangées avaient été détectées dans des carcinomes papillaires de la thyroïde et dont l'ARN messenger avait été retrouvé très fortement exprimé dans des tumeurs d'origine neuroectodermique. Ce gène est localisé sur le bras long du chromosome 10 (10q11-12), et code pour une protéine membranaire appartenant à la superfamille des récepteurs tyrosine-kinase. Contrairement au schéma classique des mutations d'antioncogènes dans les formes familiales de tumeurs, on a affaire ici à des mutations germinales transmises en dominance et conduisant à l'activation constitutionnelle du récepteur tyrosine-kinase *RET*.

2.3. Système nerveux périphérique : la maladie d'Hirschsprung

La maladie d'Hirschsprung (MH) est la plus fréquente malformation du tube digestif (1 cas sur 4 à 5000 naissances) résultant d'une anomalie du développement du système nerveux entérique (SNE) par défaut de migration, de prolifération, de différenciation ou de survie des cellules dérivées des CN dans la paroi du tube digestif pour former les plexus myentériques et sous-muqueux. Cela définit la MH comme une neurocristopathie pure. Cliniquement, il faut distinguer MH isolée et MH syndromique. Tout les oppose en effet : le pronostic, les bases moléculaires et donc le conseil génétique.

2.3.1. Maladie d'Hirschsprung isolée

Les observations épidémiologiques collectées sur la MH isolée sont en faveur d'une hérédité multifactorielle modifiée par le sexe. En effet :

- le sex-ratio est déséquilibré en faveur des filles (4 garçons pour 1 fille atteinte) ;
- le risque de récurrence dans la fratrie du cas index est très augmenté par rapport à celui de la population générale sans pour autant suivre les lois de Mendel et varie de 1 à 33 % ;
- l'incidence varie en fonction de l'éthnie.

Les études de ségrégation plaident pour des modèles différents en fonction de la forme de la maladie :

- un gène majeur autosomique dominant de pénétrance incomplète et avec un taux de mutations de novo d'environ 15 % dans les formes longues ;
- une hérédité multigénique ou autosomique récessive dans les formes courtes (qui n'exclut pas la participation d'un gène majeur).

Le gène majeur a été localisé en 10q11.2 puis identifié par une approche candidate ; il s'agit encore du proto-oncogène *RET*. Les mutations de *RET* sont hétérozygotes et ici très variées. Fait surprenant, la fréquence des mutations de *RET* détectées n'avoisine que la moitié des cas familiaux alors que toutes les familles multiplexes de MH étudiées sont compatibles avec une liaison au locus *RET*. Le taux de détection est d'à peine 15 % dans les cas sporadiques. Plus récemment, plusieurs équipes ont identifié un haplotype de polymorphismes le long du gène transmis des parents sains aux enfants atteints plus souvent que ne voudrait le hasard. Cet haplotype est centré sur un polymorphisme intronique fréquent (20 % de la population générale), qui pourrait bien être l'allèle hypomorphe recherché, et qui est retrouvé, à l'état homozygote, dans la majorité des cas sporadiques de MH sans mutation de *RET* identifiée. Ainsi, le modèle génétique le plus probable pour la MH est celui d'un gène majeur *RET* impliqué dans tous les cas de MH (soit par une mutation classique, soit plus souvent par un allèle de prédisposition) et de loci modificateurs localisés sur les chromosomes 3p21, 19q12 et 9q31 mais non encore identifiés.

2.3.2. Formes syndromiques de maladie d'Hirschsprung

L'association syndromique ne fait aucun doute lorsqu'elle est forte ; 5–10 % des patients atteints de syndrome *cartilage-hair hypoplasia*, de Bardet-Biedl, ou encore de Smith-Lemli-Opitz ont une MH, par exemple. Il en est de même pour les patients présentant une trisomie 21 ou encore dans le syndrome d'hypoventilation alvéolaire congénitale centrale (syndrome d'Ondine) par mutation hétérozygote du gène *PHOX2B*. L'implication de la voie de signalisation médiée par les endothélines dans le développement des neurones entériques a aussi été démontrée dans le syndrome de Waardenburg de type 4 (MH + Waardenburg).

Dans quelques cas, la MH est le signe clinique qui a permis de rapprocher les malades et de définir un nouveau syndrome. C'est le cas du syndrome de Goldberg-Shprintzen ou du syndrome de Mowat-Wilson par mutation du gène *ZFHX1B*. Lorsque la MH n'est rapportée qu'une fois pour un syndrome, il est difficile de trancher sur le caractère fortuit (lié à la fréquence élevée de la MH) ou réel de cette association.

2.4. Crêtes neurales rhombomériques et malformations de la face

Un certain nombre de malformations de la face et du cou correspondent à une défaillance totale ou partielle du développement d'une unité segmentaire de la région du cerveau postérieur et des structures qui lui sont associées. En allant du

rhombomère 2 au rhombomère 8, on peut distinguer un certain nombre de malformations de la face :

- les syndromes du premier arc correspondent à un défaut du développement de certains dérivés de la CN mésencéphalique et rhombencéphalique antérieure constituant les bourgeons maxillaires et mandibulaires d'une part, et le nerf trijumeau (nerf V) d'autre part, (syndromes de Goldenhar, Franceschetti ou otomandibulaire) ;
- les syndromes du deuxième arc correspondent à un défaut de développement des dérivés de la CN rhombencéphalique constituant le deuxième arc branchial (lobule de l'oreille, derme de la partie moyenne du cou, os hyoïde). Le deuxième arc branchial est innervé par nerf facial (nerf VII), aux anomalies des structures anatomiques sus-citées peut donc s'associer une paralysie faciale (syndrome de Moebius) ;
- les syndromes des troisièmes et quatrièmes arcs branchiaux sont la conséquence d'un défaut du développement des structures dérivées des CN au niveau des rhombomères 6, 7, et 8, c'est-à-dire le thymus, les parathyroïdes, les cellules à calcitonine et le tronc aortopulmonaire ainsi que les dérivés des arcs aortiques. Le syndrome de DiGeorge associe une hypoplasie ou une agénésie du thymus et des parathyroïdes, une anomalie des 3^e, 4^e et 6^e arcs aortiques et des malformations cardiaques conotruncales et du septum interauriculaire. La séquence de Pierre Robin correspond à un

défaut de développement du tronc cérébral dérivé des 6^e, 7^e et 8^e rhombomères. Il en résulte une désorganisation anténatale des fonctions orales et céphaliques digestives (suction, déglutition), de la ventilation et de la commande parasympathique du cœur. Ces troubles fonctionnels induisent durant la vie fœtale une division vélopalatine et un rétrognathisme.

3. Conclusion

Les CN participent au développement de cellules aussi différentes que les mélanocytes, les neurones du système nerveux entérique, les tissus de soutien de la face ou encore les structures conotruncales du cœur. Une bonne connaissance du développement des CN et des structures qui en sont dérivées permet de comprendre l'association de malformations d'organes en apparence si différents. De manière très complémentaire, la découverte de gènes impliqués dans les neurocristopathies humaines s'est avérée essentielle pour la connaissance du développement normal des CN.

Références

- [1] Le Douarin N, Kalcheim C. The Neural Crest. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1999.
- [2] Etchevers HC, Amiel J, Lyonnet S. Molecular bases of human neurocristopathies. *Adv Exp Med Biol* 2006;589:213–34.

Table ronde : Thrombopénies de l'enfant (SHIP)

Purpura thrombopénique idiopathique aigu : quoi de neuf en 2007 ?

Acute idiopathic thrombocytopenic purpura: what's new in 2007?

P. Lutz

Unité d'hématologie pédiatrique, hôpital de Hautepierre, 8, avenue Molière, 67400 Strasbourg, France

Disponible sur internet le 16 avril 2007

Mots clés : Purpura thrombopénique idiopathique

Keywords: Idiopathic thrombocytopenic purpura

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) de l'enfant traduit un déséquilibre immunologique le plus souvent transitoire et bénin, décrit dans de nombreuses publications. Nous rappelons ici les données les plus récentes.

1. Sur le plan épidémiologique

Diverses études, dont le registre international (Intercontinental Childhood ITP Study Group, ICIS), montrent que l'incidence est de l'ordre de 4 ou 5 cas pour 100 000 enfants par an. C'est plus que chez l'adulte. Le garçon durant les premières années est un peu plus souvent atteint, puis vers 10 ans le sex-ratio s'inverse peu à peu ; chez l'adulte, c'est chez la femme que ce diagnostic est plus fréquent. Pour ce qui concerne la période de survenue dans l'année, pour certains il n'y a pas de prédominance, pour d'autres le PTI survient plus souvent au printemps ou en hiver. Les études épidémiologiques précisent aussi le risque hémorragique. Sept fois sur 10, il y a peu de signes cliniques cutanés et aucune hémorragie. Ce n'est que dans 3 % des cas qu'il existe une hémorragie importante, épistaxis, gingivorragie, hématurie ou hémorragie digestive. Le risque principal, l'hémorragie cérébroméningée, reste faible (0,2 %) avec décès 1 fois sur 2 ; il n'est pas plus fréquent chez le tout petit par rapport à l'enfant plus grand.

Il existe des différences physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques entre le PTI de l'enfant et celui de l'adulte ;

plus l'âge de l'enfant augmente, plus sa maladie se rapproche de celle de l'adulte. Le passage plus fréquent à la chronicité chez l'adolescent (26 % avant 1 an, 47 % après 10 ans) est un exemple. Sa définition (après 6 mois d'évolution) est peut-être à moduler. Le registre international montre qu'un certain nombre d'enfants au-delà de ce délai continue à guérir (1/4 entre 6 et 12 mois) et qu'il y a peut-être lieu de ne parler de chronicité qu'après 1 an ou plus. Cela est important en termes de décision thérapeutique.

2. Sur le plan physiopathologique

La physiopathologie du PTI reste imparfaitement précisée. La destruction plaquettaire est surtout liée à la présence d'autoanticorps dirigés contre les antigènes membranaires plaquettaires, souvent les glycoprotéines IIb/IIIa et Ib. La fixation des plaquettes opsonisées sur les récepteurs FC γ RIIA des macrophages induit une signalisation intracellulaire activatrice de la phagocytose. Il est habituel, surtout chez l'enfant qui va guérir rapidement, de constater un possible facteur déclenchant dans les jours précédents : une infection, une piqûre d'insecte, ou encore une immunisation, ainsi la vaccination contre la rougeole. Il en résulterait un déséquilibre immunologique, un état permissif pro-inflammatoire de type TH1 qui, dans le contexte de l'immaturation des cellules T régulatrices CD25⁺ de l'enfant jeune, aurait pour conséquence une dérégulation des lymphocytes B naturellement sensibilisés à l'égard des antigènes plaquettaires et normalement quiescents dans le cadre de la tolérance physiologique, et finalement la production d'auto-

Adresse e-mail : patrick.lutz@chru-strasbourg.fr (P. Lutz).

anticorps. Ce déséquilibre immunologique serait ponctuel, expliquant le caractère le plus souvent transitoire du purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant. En cas d'évolution chronique ou chez l'adulte, la fabrication des anticorps répondrait à un mécanisme différent.

On considère classiquement que la production médullaire, pour compenser la thrombopénie, est augmentée. À la ponction de moelle, le nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes est un argument. Cependant, le conflit immunologique peut concerner aussi la multiplication et la production mégacaryocytaires d'où une réponse médullaire à la thrombopénie non optimale. Sont des arguments : les taux normaux de thrombopoïétine sériques par opposition aux taux élevés constatés lors de thrombopénies d'origine centrale ; l'action délétère du sérum de patients atteints de PTI à l'égard de cultures in vitro de mégacaryoblastes ; ou la possibilité de corriger la thrombopénie par des produits stimulant la thrombocytopoïèse tel l'AMG 531. Ces nouvelles substances sont actuellement testées chez l'adulte.

D'autres données physiopathologiques expliquent des constatations cliniques. Le syndrome hémorragique est souvent peu marqué ; on invoque la qualité hémostatique particulière des plaquettes néoformées ou les microparticules procoagulantes plaquettaires résultant de la lyse des thrombocytes. Certains enfants, pourtant, montrent un tableau hémorragique plus important. Pour le comprendre, il faut rappeler le rôle dans l'hémostase des glycoprotéines membranaires plaquettaires, qui interagissent avec de nombreuses protéines de la coagulation, telles le fibrinogène ou le facteur Willebrand. Chez les enfants présentant des manifestations hémorragiques plus importantes la spécificité particulière des anticorps induirait une thrombopathie en plus de la thrombopénie.

Certains enfants paraissent plus aptes à développer un PTI. Chez eux l'étude des polymorphismes des récepteurs macrophagiques FcγRIII montre une incidence plus grande de mutation F→V (phénylalanine→valine) à l'origine d'une affinité plus grande à l'égard des anticorps. Quelques enfants ne répondent pas au traitement par immunoglobulines ; on peut constater une prédominance d'anticorps anti-GPIb, agissant plus par cytotoxicité directe ou la fixation du complément que par le biais de la phagocytose impliquant le récepteur FcγRIIA. Le mode d'action des immunoglobulines est sans doute complexe : blocage mais aussi modulation des récepteurs FcR, activité anti-idiotypique, modification de la production et de la clearance des autoanticorps.

3. Sur le plan clinique

La présentation habituelle est bien connue. Il s'agit d'un enfant entre 1 et 8–10 ans, chez qui, brusquement, alors qu'il est en parfaite santé, survient un purpura cutanéomuqueux en l'absence de tout autre signe clinique. Le point clinique actuellement souligné est qu'il ne faut pas considérer ces enfants sous le seul regard du chiffre plaquettaire en opposant les enfants ayant plus de 20 000 plaquettes qui ne justifient pas, en l'absence d'hémorragie, de traitement et ceux qui ont

moins de 20 000 ou 10 000 plaquettes et à traiter. Il paraît important de hiérarchiser le syndrome hémorragique en vue des décisions thérapeutiques. Il existe plusieurs classifications. L'approche anglaise la plus simple oppose : les formes peu marquées où l'on ne constate que quelques pétéchies ou ecchymoses cutanées ou muqueuses ; les formes modérées où des lésions cutanéomuqueuses plus importantes s'associent à une hémorragie muqueuse, épistaxis ou gingivorragie, de peu d'importance ; enfin, les formes sévères où le syndrome hémorragique impose une transfusion et/ou une hospitalisation. La fréquence respective de ces 3 formes chez les enfants ayant moins de 20 000 plaquettes est de 72, 25 et 3 %. Il y a sans doute lieu en termes de décision thérapeutique de tenir compte du tableau clinique sans se fonder systématiquement sur le chiffre plaquettaire.

4. Sur le plan du diagnostic

La première étape est de s'assurer qu'il s'agit bien d'un purpura thrombopénique idiopathique, qui est un diagnostic d'exclusion, en l'absence d'examen biologique spécifique de cette entité en pratique courante. Il convient par l'interrogatoire, l'examen clinique et éventuellement les données biologiques, d'éliminer autant que possible une autre cause de thrombopénie. L'âge de survenue précoce, la notion de thrombopénie ou de purpura antérieurs, des anomalies de la forme plaquettaire, en particulier des plaquettes de grande taille, des antécédents familiaux sont autant d'arguments en faveur d'une thrombopénie constitutionnelle qui est un diagnostic actuellement plus souvent posé. La notion d'infections répétées évoquant un déficit immunitaire, l'existence d'une fièvre lors de l'admission ou encore d'une pâleur ou d'une viscéromégalie, des signes d'atteinte rénale, l'atteinte d'une autre lignée à la numération, des schizocytes sur le frottis sanguin conduisent à évoquer d'autres diagnostics.

Faut-il faire une ponction de moelle ? Dans l'enquête auprès des pédiatres hématologues de la SHIP, publiée en 2006 dans cette revue, la réponse est oui lorsque le traitement envisagé est une corticothérapie, et non dans les autres cas. Cette opinion dans d'autres pays n'est pas partagée avec la même constance, la ponction de moelle ne paraissant pas indispensable si l'examen clinique et l'étude du frottis sanguin sont rassurants, tant dans ces conditions, le diagnostic de leucémie aiguë est peu vraisemblable. À l'inverse, cet examen est nécessaire en cas de doute clinique ou biologique ou si la maladie persiste.

Pour ce qui concerne les examens complémentaires à réaliser pour le diagnostic, les recommandations sont en cours d'écriture dans le cadre de la SHIP. Elles insisteront sur ce qui est indispensable (ainsi la numération et l'étude du frottis sanguin) de ce qui l'est moins parce que peu utile en termes de décision thérapeutique (c'est le cas des sérologies virales courantes de l'enfant ou des sérologies qui ont peut-être plus leur place chez l'adulte : hépatite C ou virus HIV), ou encore des examens réalisés plutôt lorsqu'une autre hypothèse diagnostique est évoquée (ainsi l'étude de l'hémostase, des taux séri-

ques des immunoglobulines, de la présence éventuelle d'autoanticorps tels les anticorps antinucléaires...).

5. Sur le plan traitement

La thérapeutique reste guidée par l'opinion des experts dans la mesure où des données scientifiques ne sont pas disponibles. En effet, il faudrait pouvoir préciser la diminution du risque hémorragique, en particulier cérébral, induite par tel ou tel traitement. Un essai de randomisation avec ce critère, n'est pas possible pour diverses raisons dont le nombre de patients nécessaire. Les études comparant les différents traitements se limitent au suivi du chiffre plaquettaire, se corrigeant plus ou moins vite. Une telle approche omet aussi les effets secondaires des traitements et les notions de qualité de vie et de coût.

Les corticoïdes restent largement utilisés avec une prédilection actuellement pour des doses plus élevées que la dose de 2 mg/kg habituelle et pour des périodes plus courtes (par exemple 4 mg/kg par jour pendant 4 jours avec arrêt brutal). L'utilisation de très fortes doses (30 mg/kg par jour pendant 2 ou 3 jours), prônée dans certains pays, ne semble pas retenue en France. Il n'est pas justifié d'envisager une corticothérapie prolongée pendant plus de 1 mois.

L'utilisation d'immunoglobulines paraît le choix actuellement le plus fréquent. La dose est de 800 mg ou 1 g/kg ; cependant, des doses plus faibles (ainsi 500 mg/kg) corrigent presque aussi souvent, peut-être un peu plus lentement, la thrombopénie. Il paraît excessif de chercher à optimiser l'effet thérapeutique en répétant dès le deuxième jour la perfusion. C'est sans doute la charge protéique importante, réalisée par la perfusion d'immunoglobulines, qui explique les céphalées

vives non exceptionnelles le lendemain, motif fréquent de nouvelle consultation et parfois d'un scanner cérébral. On réduit la fréquence de cet effet secondaire en perfusant sur 18–24 h. L'utilisation d'anticorps antirhésus lors de la première poussée de PTI n'apparaissait pas une possibilité thérapeutique dans l'enquête auprès des pédiatres hématologues de la SHIP en 2003. Pourtant c'est le traitement le plus souvent choisi en Amérique du Nord. Il existe un effet dose et celle de 75 γ /kg paraît optimale si l'on veut corriger avec la même rapidité que les immunoglobulines le chiffre plaquettaire. L'utilisation des anti-D qui se fait en intraveineuse directe paraît pour cette raison à privilégier, d'autant que l'argument des coûts plaide aussi en sa faveur. Cependant, la description récente d'accidents sévères évoquant un accident transfusionnel (hémolyse aiguë avec CIVD et insuffisance rénale) responsables du décès de 5 adultes, vient freiner l'enthousiasme en faveur de l'utilisation des anti-D. Il existe une quatrième approche thérapeutique qui est le non-traitement d'un enfant peu symptomatique, même si le chiffre de plaquettes est inférieur à 20 000 ou 10 000. Ce choix, souvent pris en Angleterre apparaît raisonnable compte tenu de la bénignité de l'affection et de sa disparition dans environ 60 % des cas en 4 à 6 semaines, ce qui traduit en fait la demi-vie des autoanticorps antiplaquettaires. Pour certains auteurs, en particulier allemands, cette approche de non-traitement permet une qualité de vie optimale ; ce n'est cependant pas le consensus en France. Cette notion de qualité de vie, dont les instruments de mesure commencent à être utilisés, y compris en France, deviendra peut-être un élément du choix thérapeutique.

Références sur demande à l'auteur

Table ronde : Thrombopénies de l'enfant (SHIP)

Thrombopénies constitutionnelles : orientation diagnostique A diagnostic approach for inherited thrombocytopenia

C. Pondarre

Service d'immunohématologie pédiatrique, hôpital Debrousse, 29, rue Sœur-Bouvier, 69322 Lyon cedex 05, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Thrombopénie

Keywords: Thrombocytopenia

Les thrombopénies constitutionnelles constituent un ensemble de maladies rares, souvent méconnues et diagnostiquées à tort comme des purpura thrombopéniques idiopathiques (PTI), voire des syndromes myélodysplasiques. Ce sont des thrombopénies chroniques définies par un taux de plaquettes inférieur à 150 G/l. Elles regroupent des entités nombreuses et hétérogènes, certaines bien caractérisées et constituant des identités clinicobiologiques définies, d'autres restant sans diagnostic précis malgré des investigations biologiques poussées [1,2]. La caractérisation précise des thrombopénies constitutionnelles est essentielle pour offrir aux malades une prise en charge adaptée en évitant les thérapeutiques inutiles et potentiellement iatrogènes, et dans certains cas pour offrir aux familles un diagnostic prénatal. Pour aider les cliniciens dans le diagnostic étiologique des thrombopénies constitutionnelles, nous proposons une approche simple basée sur la taille plaquettaire et la présence ou non de manifestations extrahématologiques associées.

1. Quand évoquer le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle ?

Chez un enfant présentant une thrombopénie, il faut évoquer le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle, voire remettre en question le diagnostic de PTI, dès lors :

- qu'on a la notion d'une chronicité ;
- qu'il existe une mauvaise réponse aux traitements immunomodulateurs (corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes, splénectomie) ;
- qu'il existe une thrombopénie ou une tendance hémorragique familiale ;
- que la thrombopénie a été diagnostiquée à un âge précoce (moins de 1 an) ou qu'il existe des hématomes fréquents depuis la marche ;
- que le syndrome hémorragique est plus sévère que ne le laisserait prévoir le taux de plaquettes (thrombopathie associée) ;
- que la thrombopénie est associée à des signes extrahématologiques : syndrome malformatif (retard mental, dysmorphie faciale, aplasie radiale) ; déficit immunitaire (infections récurrentes, diarrhée chronique, retard staturopondéral, eczéma) ; surdité, cataracte, ou atteinte rénale (protéinurie, hématurie) personnelle ou familiale ;
- qu'il existe des anomalies morphologiques des plaquettes ou des autres éléments figurés du sang : une taille plaquettaire (plaquettes géantes ou petites) ou une morphologie plaquettaire anormales (plaquettes grises) ; inclusions leucocytaires (corps de Döhle), morphologie érythrocytaire anormale (microcytose, anisopoikilocytose, ponctuations basophiles).

2. Caractérisation des thrombopénies constitutionnelles

Une fois l'origine constitutionnelle suspectée ou établie, il est essentiel de la caractériser afin de préciser le risque hémorra-

Adresse e-mail : corinne.pondarre@chu-lyon.fr (C. Pondarre).

gique et le potentiel évolutif. La classification qui semble avoir le plus d'impact pratique est basée à la fois sur l'existence ou non d'anomalies cliniques ou biologiques associées, qu'elles soient hématologiques ou extrahématologiques (maladie syndromique ou non syndromique) et sur la taille des plaquettes.

Pour orienter le diagnostic étiologique il est donc indispensable que l'anamnèse personnelle et familiale soit complète et que l'examen clinique soit approfondi avec recherche systématique des signes sus-cités. L'examen clinique doit être répété, certains signes pouvant être d'apparition secondaire. Certaines

Tableau 1

Principales caractéristiques cliniques et biologiques des thrombopénies constitutionnelles : classification selon la taille plaquettaire

Syndrome	Transmission (gène)	Caractéristiques cliniques et biologiques
<i>Thrombopénies microcytaires</i>		
Syndrome de Wiskott-Aldrich ^a	X (WAS)	Anomalies d'expression de la protéine WASP
Thrombopénie liée à l'X ^b		Thrombopénie souvent sévère, eczéma, déficit immunitaire
<i>Thrombopénies macrocytaires</i>		
Syndrome de Bernard et Soulier ^b	AD (forme hét)	Déficit quantitatif ou qualitatif d'expression du complexe GPIb/IX/V (cytométrie de flux)
	AR (forme hom) (GPIba/ GPIb/GPIX)	Homozygote : thrombopénie souvent sévère et symptomatique, plaquettes géantes, absence d'agrégation plaquettaire à la ristocétine
Syndrome vélocardiofacial (syndrome de DiGeorges) ^a	AD (SGC, 22q11 GPIbβ)	Hétérozygote : thrombopénie modérée, agrégation plaquettaire à la ristocétine normale
Maladie de Willebrand type IIb-pseudowillebrand plaquettaire ^b	AD (f.vW/GPIba)	Défaut d'expression du complexe GPIb/IX/V
Syndrome des plaquettes grises ^b	AD	Dysmorphie faciale,± fente palatine, malformations cardiaques, retard apprentissage, hypoplasie du thymus et des parathyroïdes
Thrombopénies macrocytaires liées à l'X avec dysérythropoïèse	X (<i>GATA1</i>)	Thrombopénie macrocytaire souvent fluctuante, diminution d'expression du fVW plasmatique, hyperagrégation plaquettaire spontanée in vitro, ou pour de faibles doses de ristocétine
Thrombopénie liée à l'X avec dysérythropoïèse ^b		Liée à une mutation entraînant une affinité du fVW pour la GP Iba
Thrombopénie liée à l'X avec thalassémie ^a		Thrombopénie variable, souvent symptomatique (thrombopathie associée), parfois associée à une splénomégalie, plaquettes grises sur le frottis sanguin, absence de granule α en microscopie électronique, fibrose réticulinique modérée et non progressive sur la biopsie de moelle
Thrombopénie Paris-Trousseau ^a	AD	
Syndrome de Jacobsen	(SGC 11q23)	Syndrome malformatif (dysmorphie faciale, malformations cardiaques), retard mental, plaquettes géantes, granulations plaquettaires géantes, bi- ou pancytopenie néonatale, dysmégacaryopoïèse
Désordres liés au gène MYH9 ^c	AD (<i>MYH9</i>)	Plaquettes géantes, inclusions leucocytaires (corps de Döhle) visibles en microscopie optique (frottis coloré au MGG) ou électronique
Anomalie de may-Hegglin		± atteinte rénale (protéinurie, syndrome néphrotique, hématurie, insuffisance rénale)
Syndrome de Sébastien		± surdité neurosensorielle
Syndrome de Fechtner		± cataracte bilatérale
Syndrome d'Epstein		Anomalie de distribution de la myosine non musculaire (NMMHC-IIA) (immunofluorescence sur frottis sanguin)
<i>Thrombopénies normocytaires</i>		
Thrombopénie avec prédisposition familiale aux leucémies ^a	AD (CBFA2 ou AML1)	Thrombopénie modérée, thrombopathie aspirine like, prédisposition aux syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloïdes
Thrombopénie familiale autosomique dominante ^b	AD (FLJ 14813)	Thrombopénie isolée et modérée, aspect normal des plaquettes sur frottis sanguin
Thrombopénies avec amégacaryocytose		
Thrombopénie congénitale avec absence de mégacaryocytes ^b	AR (<i>c-MPL</i>)	Thrombopénie souvent sévère, absence ou diminution des MK sur myélogramme, évolution vers l'insuffisance médullaire quantitative globale
Thrombopénie congénitale avec absence de radius ^a	AR	Thrombopénie à début néonatal souvent sévère, se corrige après la première année de vie, raréfaction des MK, hypoplasie ou aplasie radiale bilatérale,± autres anomalies squelettiques
Thrombopénie congénitale avec synostose radiocubitale ^a	AD (Hox A11)	Thrombopénie à début néonatal non constante, mais souvent sévère, absence ou diminution des MK, évolution vers l'aplasie médullaire, synostose radiocubitale proximale uni- ou bilatérale ± autres anomalies squelettiques

SGC : syndrome des gènes contigus ; fvw : facteur von Willebrand ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; X : lié à l'X ; hét : hétérozygote ; hom : homozygote ; MK : mégacaryocytes.

^a maladie syndromique.

^b maladie non syndromique.

^c maladie existant sous une forme non syndromique ou syndromique.

explorations biologiques sont de réalisation facile et doivent être systématiquement réalisées chez l'enfant atteint comme chez les autres membres de la famille, pour orienter le diagnostic étiologique :

- la numération et le volume plaquettaire (VPM volume plaquettaire moyen) sont mal appréciés par les automates électroniques dès lors que le volume plaquettaire est en dehors de la fenêtre de détection (microplaquettes ou macroplaquettes) et doivent être systématiquement confirmés par l'examen attentif des plaquettes sur lame après coloration des frottis sanguins au MGG. La taille plaquettaire peut être évaluée simplement par comparaison avec le diamètre d'un globule rouge (GR) qui est de 8 μm . Le diamètre de plaquettes normales varie de 1,5 à 3 μm , et plus de 95 % des plaquettes normales ont un diamètre inférieur à 4 μm . On parle de thrombopénie macrocytaire lorsqu'il existe une proportion anormalement élevée de macroplaquettes (diamètre supérieur à 4 μm) ou de plaquettes géantes (diamètre supérieur à 8 μm) ;
- outre les anomalies de la taille plaquettaire, le frottis sanguin permet également de rechercher des anomalies qualitatives des plaquettes (plaquettes grises), et des autres lignées,

érythrocytaire (microcytose, anisopoïkilocytose, mégalo-blastose, ponctuations basophiles) ou leucocytaire (inclusions leucocytaires–corps de Döhle) ;

- la bandelette urinaire et la prise de TA sont des examens de routine simples utiles pour le dépistage d'une atteinte rénale associée. Il est important que ces explorations de routine soient réalisées chez l'ensemble des membres de la famille ;
- La confirmation du diagnostic fait appel à des explorations biologiques complémentaires (myélogramme, étude des fonctions plaquettaires, cytométrie de flux, microscopie électronique). Celles-ci doivent être hiérarchisées selon l'orientation diagnostique. Le Tableau 1 indique les explorations biologiques les plus discriminatives, pour le diagnostic des thrombopénies constitutionnelles.

Références

- [1] Balduini C, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Haematologica* 2002;87:860–80.
- [2] Balduini C, Cattaneo M, Fabris F, et al. Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica* 2003;88:582–92.

Table ronde : Thrombopénies de l'enfant (SHIP)

Centre de référence des pathologies plaquettaires

Reference center for platelet diseases

P. Nurden*, M. Dreyfus, R. Favier, C. Négrier, N. Schlégel, P. Sie, A. Nurden

Laboratoire d'hématologie, UMR 5533-CNRS, hôpital cardiologique, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Thrombopénies ; Syndromes hémorragiques ; Centres de référence

Keywords: Blood platelet disorders; Thrombocytopenia; Hemorrhagic disorders

Le centre de référence des pathologies plaquettaires (CRPP) labellisé par le ministère de la Santé et de la Solidarité en 2005 dans le cadre du plan maladies rares, a pour but la mise en place d'une filière de soins visant à améliorer la prise en charge des patients atteints de thrombopénies constitutionnelles ou de thrombopathies, de développer des outils diagnostiques performants et de favoriser la recherche dans le domaine de ces maladies. Le CRPP regroupe 6 CHU celui de Bordeaux étant le centre coordinateur (CHU de Lyon, CHU de Toulouse, CHU APHP (Paris) : hôpitaux Bicêtre, Armand-Trousseau et Robert-Debré). Chacun de ces centres associe laboratoire d'hémostase et services d'hospitalisation clinique.

1. Définition des pathologies plaquettaires congénitales

Les thrombopénies et les thrombopathies congénitales correspondent à des déficits ou à des anomalies de fonctions des plaquettes résultant d'anomalies génétiques et sont à l'origine de syndromes hémorragiques [1–3]. Elles peuvent être isolées ou associées à d'autres anomalies, hématologiques et/ou extra-hématologiques. Elles constituent un groupe de pathologies rares progressivement mieux identifiées grâce à une meilleure connaissance des constituants des plaquettes et de la mégacaryocytopoïèse. Ces pathologies concernent les hématologistes pédiatres ou non, les médecins internistes, les anesthésistes, les chirurgiens, les biologistes.

2. Groupes de pathologies étudiées : multidisciplinarité et complémentarité entre sites

2.1. Anomalies de l'agrégation plaquettaire

2.1.1. Thrombasthénie de Glanzmann (TG)

Elle correspond à une absence d'agrégation des plaquettes entre elles, phénomène physiologique se produisant normalement aux sites de lésions vasculaires et permettant l'arrêt du saignement. Cette anomalie biologique responsable du syndrome hémorragique résulte d'un déficit ou d'une anomalie de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta 3$ qui sont les récepteurs plaquettaires de protéines adhésives.

Le diagnostic de TG peut être effectué dans tous les CHU de France par étude de l'agrégation plaquettaire. Par cytométrie en flux, en utilisant un panel d'anticorps dirigés contre l'une ou l'autre des glycoprotéines (GP) ou contre le complexe, on peut en déduire le type : type 1 (absence totale de GP) ; type 2 (moins de 20 % de GP). La forme qualitative de la TG résulte d'un récepteur partiellement présent mais anormal et ne pouvant fixer le fibrinogène. L'évaluation des quantités résiduelles de $\alpha\text{IIb}\beta 3$ est importante pour prédire le développement d'isoanticorps.

Les études génétiques ont montré que les mutations pouvaient concerner aussi bien le gène codant pour l'intégrine αIIb que celui codant pour $\beta 3$. Une étude en cours visant à séquencer ces gènes pour 100 patients présentant cette pathologie est conduite par Claude Négrier, Alan Nurden et Christine Vinciguerra. Le diagnostic anténatal de la TG est assuré à

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : paquita.nurden@cnrshl.u-bordeaux2.fr (P. Nurden).

l'hôpital Robert-Debré par l'équipe de Nicole Schlegel. Étant donné la diversité des sites de mutations conduisant à l'expression d'une TG, l'analyse génétique implique le séquençage de tous les exons des gènes impliqués. Dans certains cas, l'affirmation d'une mutation délétère nécessitera la mise en place d'une étude par mutagenèse dirigée.

Le traitement classique du syndrome hémorragique comporte des transfusions plaquettaires. Les essais d'utilisation d'octréotide et de traitement estroprogestatif pour les syndromes hémorragiques d'angiodyplasies ont été effectués d'abord à Toulouse par Pierre Sié et Ségolène Claeysens. Maintenant cette approche est appliquée à Bordeaux. Les conditions d'utilisation du facteur VII recombinant activé sont particulièrement étudiées au CHU de Bicêtre par l'équipe de Marie Dreyfus. Actuellement réservée au TG de type 1 avec isoanticorps, une réflexion est en cours pour savoir si ce traitement pouvait être proposé en première intention à la place des transfusions plaquettaires aux enfants avec TG de type 1 sans isoanticorps pour éviter l'iso-immunisation.

2.1.2. Défauts de récepteur d'agoniste ou défaut de la signalisation

Ces anomalies sont à l'origine de syndromes hémorragiques le plus souvent de moindre intensité qu'au cours de la TG. Ces anomalies peuvent concerner le récepteur de l'ADP, du thromboxane A2 et le récepteur de la thrombine [4]. Les mutations du gène *P2Y12* sont recherchées au CHU de Bordeaux. Les défauts de signalisation sont les moins bien connus. Les études d'agrégation plaquettaire avec des séries d'agonistes, de cytométrie en flux doivent permettre d'orienter les recherches vers les voies de signalisation impliquées. Les différents centres vont servir de relais vers les centres de recherches possédant les technologies permettant d'avancer dans ces diagnostics, en particulier le CHU de Toulouse en relation avec Pierre Sié.

2.2. Défauts de production plaquettaire

Dans ce groupe de syndrome de nombreux progrès ont été réalisés.

2.2.1. Anomalie de la chaîne lourde de la myosine non musculaire IIA (NMNHC - IIA) : gène MYH9

Ce syndrome se caractérise par la présence d'une thrombopénie à plaquettes géantes. Il regroupe les syndromes antérieurement dénommés : May-Hegglin, Fechtner, Epstein et Sébastien. Aux anomalies plaquettaires s'associent les symptômes suivants : surdité, cataracte, atteinte rénale glomérulaire. Les études génétiques ont montré que les anomalies du gène *MYH9* étaient à l'origine de tous ces phénotypes [5]. Une grande diversité des sites de mutation au niveau de ce gène a été trouvée. La corrélation phénotype-génotype n'est pas encore très bien établie, même si l'on peut noter que les mutations dans la partie C-terminale de la protéine correspondent le plus souvent à des anomalies hématologiques isolées. Le gène *MYH9* est séquençé au CHU R.-Debré par l'équipe de Nicole Schlegel.

2.2.2. Amégacaryocytose congénitale

Ce syndrome résulte d'un défaut du récepteur de la thrombopoïétine codé par le gène *c-Mpl*[6]. L'évolution de cette pathologie progresse vers l'aplasie médullaire. Le traitement est la greffe de moelle. Le diagnostic se fait le plus souvent chez le jeune enfant. La thrombopénie est majeure et le taux de TPO est anormalement élevé. Rémi Favier assure la relation avec les groupes de recherche pouvant séquencer le gène.

2.2.3. Syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)

Le WAS est un syndrome de transmission liée au sexe, caractérisé par la présence d'une thrombopénie sévère, faite de petites plaquettes, associée à un syndrome hémorragique sévère, un eczéma et un déficit immunitaire. Cette pathologie où la thrombopénie n'est pas l'élément le plus important est prise en charge cliniquement par le Pr Alain Fisher au plan national. Il existe des formes mineures sans déficit immunitaire avec essentiellement une thrombopénie modérée encore appelées thrombopénies liées à l'X (*X-linked thrombocytopenia*), qu'il importe de distinguer du WAS, car en l'absence de déficit immunitaire, elles bénéficient d'un pronostic favorable. L'équipe de Bicêtre assure le lien entre les centres de diagnostic et de recherche.

2.2.4. Syndrome Willebrand de type 2B

Ce syndrome est caractérisé par un facteur Willebrand anormal présentant une hyperaffinité pour la GPIb des plaquettes. Certaines mutations avec forte hyperaffinité conduisent le facteur Willebrand à se fixer sur la GPIb durant la mégacaryocytopoïèse et empêchent les pseudopodes à l'origine des plaquettes de se développer normalement. Des études sont en cours au CHU de Bordeaux pour tenter de déterminer l'incidence de la présence cette mégacaryocytopathie associée aux types 2B de maladie de Willebrand.

2.3. Anomalies des facteurs de transcriptions plaquettaires

2.3.1. Anomalie de Fli-1

Cette thrombopénie résulte d'une délétion partielle monosomique terminale du bras long du chromosome 11 en 11q23-q24, elle comprend le gène codant pour le facteur de transcription Fli-1. Cette délétion est constamment présente chez les malades atteints de la thrombopénie familiale Paris-Trousseau, caractérisée par une thrombopénie comportant un contingent de plaquettes géantes, dont certaines ont des granules intraplaquettaires géants [7].

2.3.2. AML-1

C'est une forme de thrombopénie familiale avec une prédisposition d'évolution vers une leucémie myéloïde. Les plaquettes sont de morphologie et de fonction anormale. Rémi Favier étudie cette pathologie.

2.3.3. Anomalie de GATA-1

Gata-1 est un facteur de transcription agissant sur la mégacaryocytopoïèse et l'érythrocytopoïèse. La thrombopénie peut être

modérée ou sévère ; elle est associée fréquemment à une bêta-thalassémie mineure. Les plaquettes sont de grande taille avec souvent une diminution de granules et la présence d'une anomalie de l'organisation du système membranaire interne. Les recherches de mutation relèvent de groupes de recherche du réseau GIS-maladies rares. Chacun des membres du CRPP peut assurer la liaison avec les groupes de recherche.

2.4. Anomalies de l'adhésivité plaquettaire

2.4.1. Syndrome de Bernard-Soulier

Ce syndrome hémorragique est la conséquence d'un déficit ou d'une anomalie du complexe GPIb-IX. Il associe thrombopénie et plaquettes géantes, et défaut d'adhésion au sous-endothélium. Cette GP est le récepteur plaquettaire du facteur Willebrand. Les patients qui sont atteints présentent un syndrome hémorragique grave du fait de l'anomalie à la fois fonctionnelle et quantitative des plaquettes. Le diagnostic est assuré dans tous les CHU par agrégation plaquettaire, et cytométrie en flux. Les études en microscopie électronique peuvent être effectuées à Bordeaux. L'anomalie génétique peut porter sur le gène codant pour GPIba ou GPIb β ou GP-IX. La recherche de mutation est effectuée par François Lanza à Strasbourg. À ce jour, les mutations décrites sont très diverses et peuvent porter sur toutes les parties du gène. Comme pour la TG, on peut contrôler le syndrome hémorragique par transfusion plaquettaire ou utilisation de facteur VII recombinant activé. Les patients transfusés peuvent développer des isoanticorps dirigés contre les GP absentes, ce qui ensuite limite les capacités transfusionnelles.

2.4.2. Syndrome de DiGeorge

Il résulte d'une délétion située sur le chromosome 22 en position 22q.11. Le gène codant GPIb β est présent dans cette zone et donc peut être délété. Le problème majeur est de ne pas confondre l'origine de la thrombopénie qui reste modérée avec une thrombopénie d'origine immune.

2.4.3. Syndrome de pseudo-willebrand

Dans ce cas la GPIba, présente une hyperaffinité pour le facteur Willebrand reconnue. C'est par des épreuves qu'on peut orienter le diagnostic. Ce syndrome est classiquement décrit comme étant associé à une thrombopénie [8]. Toutefois, les malades peuvent avoir un taux normal de plaquettes. L'analyse des mutations du gène de GP Ib est effectuée par François Lanza.

2.5. Quand peut-on soupçonner une origine congénitale à la thrombopénie ?

La découverte d'une thrombopénie isolée chez un adulte, et en particulier chez un enfant, fait classiquement évoquer en premier lieu un processus auto-immun. Les circonstances de découverte peuvent correspondre à la survenue brutale d'un syndrome hémorragique, évoquant un processus aigu ou être une découverte fortuite à l'occasion d'un bilan systématique.

A priori, la thrombopénie est considérée comme étant d'origine immunologique [9,10]. En poursuivant la logique d'une origine immunologique, les patients sont fréquemment traités en première intention par des corticoïdes ou des immunoglobulines polyvalentes IV. L'origine immunologique est parfois suggérée, par une histoire clinique, par un contexte de dysimmunité. Les anticorps antiplaquettes sont recherchés, mais rarement détectés.

Devant une thrombopénie définie par un nombre de plaquettes inférieur à 150 G/L, le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle devrait être évoqué essentiellement sur la notion de chronicité de résistance aux traitements immunomodulateurs classiques, une consanguinité, ou un contexte familial évocateur de maladies hémorragiques ou malformatives [11]. La recherche des meilleurs critères fait l'objet d'un PHRC déposé en 2007.

3. Que propose le CRPP ?

3.1. Aux médecins non spécialistes en études plaquettaires

Le CRPP propose de divulguer des informations sur chacune de ces pathologies rares, par la préparation de fiches disponibles dans tous les CHU du CRPP et pouvant être envoyées par mail en attendant de disposer d'un site Web. Sur ces fiches sont expliqués la physiopathologie de l'anomalie et les moyens pour en assurer le diagnostic. Sont mentionnés également des conseils thérapeutiques. Le CRPP collabore avec Orphanet afin de rendre disponible sur leur site Web des informations sur les différents syndromes d'anomalies plaquettaires.

3.2. Aux patients

Le CRPP établit des fiches d'informations, il établira des cartes de soins (la préparation de ces cartes est en cours d'élaboration). Actuellement, le CRPP s'investit dans la création d'associations de patients. Il est prévu que dans chaque centre s'organisent des réunions d'informations pour les patients.

3.3. Aux médecins spécialistes

Le CRPP propose de standardiser les tests d'études des fonctions plaquettaires et de créer des algorithmes de diagnostic. Il propose aussi de mettre à disposition une base de données clinicobiologiques où seront répertoriés tous les malades pour pouvoir inclure les patients n'appartenant pas directement à un CHU doté d'un CRPP. Le CRPP souhaite prendre connaissance du plus grand nombre de cas de ces pathologies plaquettaires. Le CRPP souhaite que se constitue un maillage du territoire national avec des centres pouvant informer les patients sur leur pathologie et également sur leurs droits.

3.4. Mise en place d'un registre pour une meilleure connaissance des patients

Le registre en cours d'élaboration permettra de répertorier tous les malades diagnostiqués dans nos centres. Cécile Faurie-Bonnaïfous, ARC du CRPP, établit ce document de travail avec un format pouvant être enregistré via une interface Web (créée en PHP) couplée à une base de données MYSQL. Il permettra d'établir des groupes homogènes de patients permettant de mieux les étudier.

4. Recherche sur les pathologies plaquettaires au CRPP

La recherche sur l'étude des anomalies des fonctions plaquettaires et de la production plaquettaire, se fait en collaboration avec le GIS maladies rares qui regroupe les principaux centres français de recherches dans ce domaine. Des collaborations européennes sont déjà établies incluant des envois d'échantillons à travers les pays. D'une manière plus large une collaboration internationale existe et se développe pour regrouper les connaissances sur des syndromes dont le diagnostic reste difficile.

5. Coordination des centres labellisés en France

De nouveaux centres dans le domaine des maladies hémorragiques constitutionnelles ont été labellisés en 2006, le centres pour les maladies de Willebrand dont les coordonnateurs sont Agnès Veyradier et Jenny Goudemand, ainsi que le centre d'hémophilie dont le coordonnateur est Claude Négrier. Il existe une volonté commune à ces 3 centres de travailler en concertation.

6. Conclusion

En étudiant dans chaque CHU une pathologie ou un groupe de pathologies, il sera possible d'acquérir des informations sur un nombre important de patients venant de tout le territoire

français. Les centres de références sont spécialisés dans le diagnostic, ils assurent en outre les liens nécessaires avec les centres de recherches pour aider à la compréhension des mécanismes fondamentaux et également avec les médecins non spécialistes de proximité pour une meilleure prise en charge clinique permettant un maillage du territoire national.

Références

- [1] Nurden A, George JN. Inherited abnormalities of the platelet membrane: Glanzmann Thrombasthenia, Bernard-Soulier Syndrome, and Other Disorders. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, et al., editors. Haemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 987–1010.
- [2] Nurden P, George JN, Nurden A. Inherited Thrombocytopenias. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, et al., editors. Haemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 975–86.
- [3] Geddis AE, Kaushansky K. Inherited thrombocytopenias: toward a molecular understanding of disorders of platelet production. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:15–22.
- [4] Holloper G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Molecular identification of the platelet receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202–7.
- [5] Kelley MJ, Jawien W, Ortel TL, et al. Mutation of MYH9, encoding non-muscle myosin heavy chain A, in May-Hegglin anomaly. *Nat Genet* 2000;26:106–8.
- [6] Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, et al. C-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 2001;97:139–46.
- [7] Favier R, Jondeau K, Boutard P, et al. Paris-Trousseau syndrome: clinical, hematological, molecular data of ten new cases. *Thromb Haemost* 2003;90:770–1.
- [8] Balduini C, Cattaneo M, Fabris F, et al. Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica* 2003;88:582–92.
- [9] Bader-Meunier B, Proulle V, Trichet C, et al. Misdiagnosis of chronic thrombocytopenia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:548–52.
- [10] Trichet C, Beauchamp-Nicoud A, Proulle V, et al. Les thrombopénies constitutionnelles : de la clinique à la biologie. *Hématologie* 2003;9:439–44.
- [11] Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* 2004;103:390–8.

Table ronde : L'enfant précoce en 2007 (GPG)

À la rencontre des difficultés présentées par les enfants surdoués

Focus on difficulties encountered by gifted children

S. Tordjman

Service hospitalo-universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de Rennes, université de Rennes-I, et laboratoire de psychologie de la perception, CNRS FRE 2929, 154, rue de Châtillon, 35000 Rennes, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Surdoués ; Trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; Dépression ; Échec scolaire

Keywords: Gifted children; Attention deficit hyperactivity disorder; Depression; School failure

Le sujet des enfants surdoués est à l'origine de multiples interrogations, et cela commence d'emblée par leur dénomination et le regard porté sur ces enfants (précocité intellectuelle, potentiel, don ou talent). La terminologie utilisée varie selon les concepts théoriques sous-jacents. Cet article traitant plus particulièrement de la dépression et des troubles du comportement associés au surdon, l'adjectif « *surdoué* » sera donc utilisé préférentiellement, en nous intéressant aux conséquences psychopathologiques de ce « *trop* ». Nous avons été sensibilisés à la question des enfants surdoués en difficulté devant le nombre d'enfants consultant dans nos centres médicopsychologiques (service public de psychiatrie infantile), adressés pour des problèmes scolaires pouvant aller jusqu'à l'échec scolaire, des troubles du comportement, notamment à type d'hyperactivité avec déficit attentionnel, ou encore pour des affects dépressifs, et chez lesquels nous découvrons un haut potentiel intellectuel [1]. C'est la souffrance rencontrée chez certains de ces enfants qui nous a interpellés, ainsi que le contraste entre leurs troubles socioaffectifs et leur haut potentiel intellectuel. Nous nous intéresserons ici au Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité observé chez des enfants surdoués, trouble du comportement qui peut recouvrir une dépression et entraîner un échec scolaire.

1. Caractéristiques du Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité chez l'enfant surdoué

Le trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) est souvent décrit chez les enfants surdoués [2]. On peut ainsi retrouver chez certains enfants surdoués les comportements suivants qui relèvent du TDAH : le fait de parler tout le temps (logorrhée), une incapacité à rester assis, une rêverie diurne qui peut faire évoquer une inattention de la part de l'enfant mais qui lui permet en fait une pensée créative, une immaturité sociale, des difficultés à respecter et suivre les règles, et enfin des troubles de l'attention se reflétant par des problèmes à se concentrer, focaliser et soutenir son attention et par conséquent achever certaines tâches (ce qui peut expliquer l'échec scolaire) relevant d'un travail quotidien à l'école et à la maison ou bien de projets à long terme. Mais si le syndrome d'hyperactivité avec déficit attentionnel est fréquemment évoqué chez les enfants surdoués, il comporte néanmoins certaines caractéristiques qu'il convient de connaître. Une des particularités de ces troubles, chez l'enfant surdoué, est leur expression différente selon les lieux avec l'existence de contrastes importants (notamment à la maison et à l'école). Ainsi, il n'est pas rare d'observer chez les enfants surdoués des troubles de l'attention ou une hyperactivité à l'école mais pas à la maison, alors que les autres enfants présentent des TDAH aussi bien à la maison qu'à l'école [3]. Ces troubles

Adresse e-mail : s.tordjman@ch-guillaumeregner.fr (S. Tordjman).

de l'attention chez l'enfant surdoué dépendent donc de la situation, ce qui constitue une de leur spécificité et permet de les distinguer du TDAH des autres enfants qui interviendrait quel que soit le contexte environnemental [4]. Rappelons que le DSM - IV-TR [5], requiert que les symptômes soient présents dans au moins deux types d'environnement différents pour qu'un diagnostic de TDAH soit posé. De même, les enfants surdoués, tout comme les enfants présentant un classique TDAH, ont souvent des niveaux d'activité élevés et des problèmes de contrôle de l'impulsivité. Mais l'hyperactivité des surdoués est habituellement focalisée et dirigée [4], ce qui n'est pas le cas des enfants ayant un diagnostic de TDAH. Quant aux comportements impulsifs, les enfants surdoués tendent à répondre aux questions impulsivement mais correctement, alors que les enfants avec TDAH y répondraient incorrectement [6].

2. Hypothèses d'interprétation

Comment interpréter ces comportements d'hyperactivité avec déficit attentionnel chez l'enfant surdoué ? En étayant notre réflexion sur notre expérience clinique ainsi que sur la littérature, on peut penser que ces troubles relèveraient d'un besoin de stimulations externes et internes. Nous allons maintenant développer plusieurs hypothèses s'articulant autour de cette idée. La première hypothèse est que l'hyperactivité permettrait à l'enfant surdoué d'augmenter son niveau de vigilance et d'éveil, ce qui correspondrait à un besoin physiologique. La théorie psychophysiologique de Eysenck [7], appliquée au trait de personnalité extraversion-intraversion, apporte un éclairage intéressant à notre hypothèse chez les enfants surdoués. En effet, selon Eysenck, il y aurait une réponse aux stimulations sensorielles moins élevée chez les extravertis que chez les introvertis, avec un niveau de base d'excitation insuffisant. Cela induirait chez les extravertis une tendance à rechercher des excitations sensorielles par des stimuli environnementaux (par exemple, des stimulations sonores), mais aussi par une agitation psychomotrice qui n'est pas sans rappeler les comportements observés chez certains enfants surdoués. L'administration de psychostimulants aux extravertis leur permet d'atteindre un niveau d'excitation élevé et les rend de façon temporaire plus introvertis. Cela est pour nous particulièrement intéressant par rapport à l'efficacité apparente de la Ritaline® (méthylphénidate) dans l'hyperactivité. En fait, une adaptation du milieu scolaire et familial pourrait aider les enfants surdoués à augmenter leur niveau de vigilance, et donc à moins avoir besoin de recourir à une agitation psychomotrice. Ainsi, un environnement riche en stimuli environnementaux est souvent plus « cadrant » pour les enfants surdoués hyperactifs qu'un milieu appauvri en stimuli et qui serait supposé pourtant réduire leurs distractions [8]. De façon surprenante, l'étude de Moon et al. met bien en évidence que ces enfants réussissent mieux à se concentrer sur leur travail à la maison en écoutant de la musique ou en regardant la télévision. Et à l'école, ils apprennent mieux dans des situations où leur attention est focalisée sur un ordinateur, ou lorsque leurs mains

sont occupées, ou encore dans le cadre d'une relation individualisée avec un adulte [8]. Cela permet d'ouvrir une réflexion sur des perspectives importantes, tant sur un plan pédagogique que thérapeutique.

Notre deuxième hypothèse est que le déficit d'attention et l'hyperactivité seraient en rapport avec l'ennui résultant d'un environnement scolaire non stimulant pour l'enfant. En effet, les troubles attentionnels chez l'enfant intellectuellement précoce présentant un TDAH sont majorés par des activités peu intéressantes et peu stimulantes, alors que son attention est meilleure (et même bien meilleure que la normale avec une capacité à maintenir son attention sur de longues périodes) si on stimule ses intérêts avec des challenges dans les tâches proposées (date limite pour rendre le travail, etc.). Cette opinion est partagée par beaucoup d'auteurs [9]. Webb et Latimer [4] vont jusqu'à faire état que les enfants surdoués passeraient un quart à la moitié de leur journée scolaire à attendre que leurs camarades de classe les rattrapent dans les différentes tâches et activités entreprises. Enfin, on peut retrouver cette hypothèse explicative même chez les auteurs du DSM-IV-TR qui écrivent « l'inattention en classe peut aussi survenir quand les enfants avec un haut niveau d'intelligence évoluent dans un environnement académique insuffisamment stimulant pour eux » [5].

Enfin, notre troisième et dernière hypothèse est que l'hyperactivité, et les troubles attentionnels qui peuvent en résulter, pourraient aussi être considérés comme des symptômes relevant d'une défense maniaque ou hypomaniaque permettant à l'enfant surdoué de lutter contre un syndrome anxiodépressif. Cela nous renvoie à la dépression qui est souvent méconnue chez l'enfant (encore appelée « dépression masquée »), car le tableau clinique est différent de celui habituellement observé chez l'adolescent et l'adulte. En effet, la dépression peut se manifester chez le petit enfant (de deux à six ans) sous forme d'hyperactivité motrice, d'agressivité dirigée vers les personnes et les objets ou encore d'isolement social, et s'exprimer chez le grand enfant (6 à 12 ans) par un sentiment de dévalorisation, des mensonges, des fugues ou des comportements d'opposition, de refus et d'échec scolaire [10]. On retrouve presque systématiquement chez l'enfant un désinvestissement des activités antérieures, et donc en particulier chez l'enfant surdoué un désinvestissement de la scolarité pouvant entraîner des difficultés scolaires importantes.

3. Conclusion

Il apparaît important d'insister sur la nécessité de pouvoir et savoir repérer le plus tôt possible un enfant surdoué en difficulté, notamment devant certains signes d'appel retrouvés et permettant d'évoquer une précocité intellectuelle (capacités cognitives de l'enfant supérieures à celles, en moyenne, des enfants du même âge, tel par exemple un apprentissage spontané de la lecture dès l'âge de quatre ans). Il est en effet essentiel, afin de proposer des prises en charge thérapeutiques adaptées, de ne pas passer à côté du surdon chez un enfant consultant pour des troubles du comportement (comme nous l'avons vu ici avec le trouble déficit de l'attention/hyperacti-

tivité), des affects dépressifs ou des difficultés scolaires. L'évaluation, entre autres, du niveau d'efficacité intellectuelle peut s'avérer être une étape importante. Le sujet n'est pas certes réduit à un QI, mais la prise en considération de ce même QI, lorsqu'il est élevé et que l'enfant est en échec scolaire, peut exercer un effet révélateur, contribuer à restaurer le narcissisme de l'enfant, permettre de porter sur lui un regard différent, et relancer toute une dynamique tant au niveau de l'enfant que de son environnement parental ou scolaire. Rappelons cependant que tous les enfants en échec scolaire ou présentant des troubles du comportement ne sont pas des surdoués, et que les enfants surdoués ne sont pas tous en difficulté. Il ne faudrait pas néanmoins minimiser le problème posé par les enfants surdoués en difficulté, ou le mettre à distance, soit en méconnaissant sa fréquence, soit en considérant que ces enfants « trop intelligents » n'ont pas besoin d'être aidés. La réflexion développée dans cet article s'est prolongée par l'ouverture en décembre dernier de la première unité en France pour enfants surdoués en difficulté. Notre perspective est de permettre à toutes les personnes concernées d'accéder à un dépistage précoce et aux soins dispensés par un service public afin qu'elles puissent sortir de leurs difficultés. Ce dispositif propose l'accueil des enfants ou adolescents et de leur famille, des consultations d'évaluation du fonctionnement cognitif et socioaffectif, ainsi que des suivis thérapeutiques adaptés au profil de chaque enfant, tout en promouvant le travail de recherche et le partenariat avec tous les acteurs impliqués dans la prise en charge de ces enfants. En effet, il apparaît important d'apporter aux enfants surdoués en difficulté, à partir d'un dépistage précoce, une aide psychologique en articulation avec une aide pédagogique adaptée et un accompagnement familial, afin que leur

haut potentiel soit utilisé avec une ouverture sur l'environnement extérieur (c'est-à-dire, vers une créativité et une amélioration des interactions sociales), et ne devienne pas un handicap. En d'autres termes, notre objectif est de faire de leur différence une source de richesse et d'épanouissement, et non de rejet et d'isolement.

Références

- [1] Tordjman S, editor. Enfants surdoués en difficulté : de l'identification à une prise en charge adaptée. Presses Universitaires de Rennes; 2005.
- [2] Hartnett DN, Nelson JM, Rinn AN. Gifted or ADHD: The possibilities of misdiagnosis. *Roeper Review* 2004;26:73–6.
- [3] Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnostic and treatment (2nd ed.). New York: Guilford; 1990.
- [4] Webb JT, Latimer D. ADHD and children who are gifted. Reston, VA: Council for Exceptional Children. 1993 (ERIC Digests E522. EDO-ED 13-5).
- [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed. Text revision). Washington. DC: American Psychiatric Association; 2000.
- [6] Lovecky DV. Gifted children with Attention Deficit Disorder. *Understanding Our Gifted* 1994;6:7–10.
- [7] Eysenck HJ. The structure of human personality (3rd. Ed). London: Methuen; 1970.
- [8] Moon SM, Zentall S, Grskovic J, et al. Emotional, social, and family characteristics of boys with AD/HD and giftedness: A comparative case study. *Journal for the Education of the Gifted* 2001;24:207–47.
- [9] Gallagher J, Harradine CC, Coleman MR. Challenge et boredom? Gifted students' views on their school. *Roeper Review* 1997;19:132–41.
- [10] Fomeret P, El Idrissi SM, Boutière C, et al. Approche diagnostique et thérapeutique actuelle des troubles obsessionnels compulsifs chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2004;11:285–94.

Table ronde : Anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (SFCEP, SNP)

Introduction

A. Bensman

Service de néphrologie pédiatrique, hôpital d'enfants A.-Trousseau, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 75012 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Le terme de **CAKUT** (*congenital abnormalities of the kidney and the urinary tract*) est maintenant intégré dans la littérature uro-néphrologique anglo-saxonne.

Il faudrait maintenant bien intégrer dans la littérature francophone le terme d'anomalies congénitales du rein et des voies urinaires. C'est un cadre bien individualisé. Il implique une anomalie de l'arbre urinaire, conséquence le plus souvent d'une anomalie de l'induction du blastème métanéphronique par un bourgeon urétéral anormal qui va induire des lésions dysplasiques.

On connaît de mieux en mieux les mécanismes embryologiques très complexes conduisant à la formation d'un rein normal ; la mutation de certains gènes impliqués dans ces processus embryologiques va conduire à des anomalies parfois très graves de l'arbre urinaire et du parenchyme rénal.

Si l'étude de la mutation de certains gènes reste réservée à quelques laboratoires très spécialisés, une étude clinique systématique de tout enfant ayant une anomalie du rein et des voies urinaires doit être entreprise :

- étude de la famille par un arbre généalogique le plus complet possible avec recherche d'un diabète de type MODY ;
- étude ophtalmologique et ORL du patient avec recherche d'anomalies familiales.

Le but de cette table ronde sera :

- d'apporter des précisions embryologiques et génétiques ;
- de détailler la prise en charge néphrologique et urologique de ces enfants après la naissance.

Table ronde : Anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (SFCP, SNP)

Hypoplasie et dysplasie rénale

Renal hypodysplasia

R. Salomon

*Service de néphrologie pédiatrique et Inserm U574, hôpital Necker-Enfants-malades, Assistance publique-Hôpitaux de Paris,
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Hypoplasie rénale ; Insuffisance rénale

Keywords: Renal failure, chronic; Kidney, abnormalities

L'hypodysplasie rénale (HDR) est la plus fréquente des malformations rénales, elle est souvent associée à des anomalies de l'arbre urinaire, tels qu'un reflux vésico-urétéral ou un syndrome de la jonction pyélo-urétéral par exemple. Le diagnostic est fait le plus souvent sur l'échographie rénale anténatale. La gravité de la malformation est très variable, allant des formes les plus sévères qui peuvent conduire à l'interruption médicale de la grossesse jusqu'aux formes plus fréquentes qui ne concernent qu'un seul rein et n'entraînent jamais d'insuffisance rénale.

1. Origine de l'hypoplasie rénale

L'origine de ces malformations n'est pas connue dans la grande majorité des cas. Le développement rénal commence dès le début de la cinquième semaine de la vie embryonnaire par l'émergence à la partie caudale du canal de Wolf du bourgeon urétéral qui va interagir avec le blastème métanéphrique et par une série d'interactions complexes, donner naissance aux futurs néphrons. Les premiers néphrons apparaissent au cours de la dixième semaine du développement, la néphrogenèse se poursuit ensuite jusqu'à la 36^e semaine de gestation. Un défaut dans l'une des étapes de la néphrogenèse entraîne une malformation rénale d'autant plus sévère que l'anomalie est précoce. Une perturbation des premières interactions du bourgeon urétéral avec le blastème métanéphrique se traduit par une agéné-

sie rénale (absence de rein) ou par une dysplasie multikystique (dysplasie complète du tissu rénal). À un stade plus tardif, une perturbation de la néphrogenèse entraîne surtout une réduction de la taille des reins dont l'architecture peut être plus ou moins conservée (hypoplasie rénale). Un défaut du développement du bourgeon urétéral peut entraîner également des anomalies de l'arbre urinaire (reflux vésico-urétéral, syndrome de la jonction pyélo-urétérale, méga-uretère obstructif...) qui sont ainsi parfois associées à l'HDR.

1.1. Facteurs génétiques

Bien que l'hypoplasie rénale apparaisse en général de manière sporadique et isolée, plusieurs arguments suggèrent que des facteurs génétiques soient à l'origine de cette anomalie, en particulier l'existence d'hypoplasie rénale associée à des syndromes polymalformatifs et à des anomalies chromosomiques. De plus, dans quelques cas une réduction néphronique modérée et asymptomatique chez des sujets apparentés suggère l'existence de formes familiales qui peuvent être méconnues. Les syndromes les plus fréquents au cours desquels s'observe une hypoplasie rénale sont le syndrome bronchio-otorenal, le syndrome rein-colobome et le syndrome reins kystiques-dia-

- le *syndrome rein-colobome* est une anomalie congénitale qui se transmet selon un mode autosomique dominant, qui associe une hypoplasie rénale et un colobome du nerf optique ou une dysplasie papillaire. Un reflux vésico-

Adresse e-mail : salomon@necker.fr (R. Salomon).

urétéral et une hypoacousie peuvent être associés. Des mutations dans le gène *PAX2* codant pour un facteur de transcription essentiel au développement rénal et oculaire ont été identifiées dans plusieurs familles [1,2]. Dans une série de 9 patients qui présentaient une hypoplasie rénale oligoméganéphronique apparemment isolée, des mutations de *PAX2* ont été découvertes dans 3 cas [3]. Chez ces 3 patients, un examen attentif du fond d'œil a permis de mettre en évidence un colobome du nerf optique discret ou une dysplasie papillaire qui étaient passés inaperçus jusque-là.

- le *syndrome bronchio-otorenal (BOR)* est également transmis sur le mode autosomique dominant. Il associe une malformation de l'oreille interne (surdité), parfois associ e à des anomalies de l'oreille moyenne et/ou de l'oreille externe (excroissance cutan e ou pertuis préauriculaires), et des fistules ou kystes branchiaux qui correspondent à des anomalies de fermeture des arcs branchiaux. Les anomalies rénales observ es dans le syndrome BOR sont vari es, il peut s'agir d'une agénésie rénale, d'une hypoplasie rénale ou d'une anomalie de l'arbre urinaire (reflux vésico-urétéral, duplication du système collecteur...). Le phénotype est très variable d'une famille   l'autre et au sein d'une même famille entre les différents individus. Des anomalies du gène *EYAI* ont été décrites dans environ 50 % des cas : il peut s'agir de mutations ponctuelles d etect es par les techniques de séquençage classique ou de délétion d'une partie du gène [4]. Ces délétions sont plus difficiles à détecter. Il n'y a pas de relation claire entre le génotype et le phénotype.
- le *syndrome reins kystiques–diabète* a été décrit à la fin des années 1990. Il associe une dysplasie rénale avec des kystes typiquement localis es dans la zone corticale. Le diabète de type MODY5 apparaît en général chez l'adulte jeune. Avant la naissance la présence de reins hyperéchogènes doit faire évoquer ce diagnostic [5]. La variabilité du phénotype est très variable en particulier l'âge auquel surviennent le diabète d'une part et le degré de sévérité de l'atteinte rénale d'autre part. Des mutations ponctuelles mais aussi souvent des délétions complètes du gène *TCF2* sont responsables de ce syndrome [6]. Le gène *TCF2* code pour un facteur de transcription HNF1-bêta. Les délétions semblent survenir assez fréquemment de novo. L'observation d'une grande variabilité du phénotype au sein d'une même famille chez des individus portant la même mutation fait penser que d'autres facteurs génétiques ou non doivent intervenir.

Une étude systématique des 3 gènes impliqués dans ces 3 syndromes dans une cohorte de 99 enfants ayant une hypodysplasie rénale sévère responsable d'une insuffisance rénale à l'âge pédiatrique a été r ealis e dans plusieurs pays européens [7]. Une mutation du gène *PAX2* a été trouv e chez 6 patients, l'anomalie oculaire n'était pas connue chez 4 d'entre eux car discrète et asymptomatique voire absente. Chez 8 patients, une mutation (4 cas) ou une délétion (4 cas) du gène *TCF2*  tait identifi e, une histoire de diabète dans la famille n'était connue que dans 3 familles. Enfin dans 2 familles une mutation du

gène *EYAI* a été mise en évidence, il existait dans les 2 cas des signes extrarénaux du syndrome BOR.

1.2. Autres facteurs

Des expériences r ealis es chez les rongeurs ont clairement démontré qu'une déprivation protéique chez la femelle gestante induisait une diminution du nombre de néphrons chez le nouveau-né. Certains médicaments comme les aminosides ou la ciclosporine peuvent avoir un effet similaire. La réduction néphronique observ e dans ces situations est assez mod er e. Nous ne savons pas si les mêmes phénomènes existent chez l'homme, seules des études cliniques bien men es pourraient apporter une réponse. Les enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin sont susceptibles d'avoir une réduction du nombre de néphrons. De plus les travaux épidémiologiques de Barker et plusieurs autres études épidémiologiques depuis ont démontré que ces enfants d evoloppaient plus fréquemment à l'âge adulte du diabète, de l'hypertension artérielle et une insuffisance rénale [8]. Il serait raisonnable à titre préventif de suivre chez les enfants nés hypotrophes leur tension artérielle mais aussi de vérifier le sédiment urinaire 1 ou 2 fois au cours de leur croissance et à l'âge adulte. Dans la mesure où la néphrogenèse se poursuit jusqu'à la fin de la grossesse, il est vraisemblable que ce processus soit perturbé chez les enfants nés très prématurément.

2. Diagnostic

2.1. Hypoplasie rénale unilatérale

L'hypoplasie rénale unilatérale est souvent m econcue si le rein controlatéral est normal. Il faudra savoir distinguer l'hypoplasie rénale congénitale primaire d'une hypotrophie rénale acquise secondaire à une malformation de l'arbre urinaire, une lithiase, une sténose de l'artère rénale. L'hypoplasie rénale unilatérale n'a pas de conséquences cliniques. La fonction rénale est normale, le sédiment urinaire également.

2.2. Hypoplasie rénale bilatérale

L'hypoplasie rénale bilatérale peut être d etect e in utero. Une diminution de la quantité de liquide amniotique indique la présence d'une insuffisance rénale chez le f etus. Dans les cas les plus s ev es, il peut être difficile de visualiser les reins, une absence complète de liquide amniotique conduit alors au syndrome de Potter qui en général n'est pas compatible avec la vie du fait de l'hypoplasie pulmonaire associ e.

  la naissance l'hypoplasie rénale sera confirm e par l'échographie rénale. Une cystographie rétrograde peut être intéressante pour éliminer un reflux vésico-urétéral. Il est important d'éliminer d'autres malformations congénitales associ es, celles-ci peuvent être discrètes et m econcues si elles ne sont pas spécifiquement recherch es. Il faudra en particulier rechercher un colobome du nerf optique par un examen attentif du fond d' eil, des anomalies de l'oreille (interne ou externe) et

des kystes ou fistules branchiaux. Beaucoup d'autres anomalies congénitales peuvent être associées à l'hypoplasie rénale (anomalies cardiaques, squelettiques, digestives...).

3. Présentation clinique

L'insuffisance rénale est plus ou moins importante selon le degré de réduction néphronique à la naissance. Les cas les plus sévères sont découverts sur l'échographie anténatale. Une réduction du volume du liquide amniotique doit faire craindre une insuffisance rénale sévère dès la naissance. Les premiers signes cliniques associent en général une polyurie et une polydipsie, une acidose métabolique, un trouble de la croissance staturopondérale. Des troubles digestifs sont souvent révélateurs, à type de vomissements et d'anorexie. Des épisodes de déshydratation sévère sont expliqués par les troubles de concentration de l'urine. La découverte d'une protéinurie sur une bandelette réalisée à titre systématique peut conduire au diagnostic après l'âge de 1 an. L'hypertension artérielle est rarement observée durant les premières années.

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est la conséquence de la réduction néphronique. Trois stades peuvent être distingués dans l'évolution naturelle. La période initiale est marquée par une augmentation de la filtration glomérulaire résultant de l'hyperplasie glomérulaire compensatrice. Le niveau de filtration glomérulaire se stabilise ensuite pour une période d'une durée variable qui peut aller de plusieurs mois à

plusieurs années. Finalement la filtration glomérulaire décline rapidement, cette phase est en général précédée de l'apparition d'une protéinurie. Il est très difficile d'évaluer l'âge auquel surviendra l'insuffisance rénale terminale.

Références

- [1] Favor J, Sandulache R, Neuhauser-Klaus A, et al. K: The mouse *PAX2* (1Neu) mutation is identical to a human *PAX2* mutation in a family with renal-coloboma syndrome and results in developmental defects of the brain, ear, eye, and kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:13870–5.
- [2] Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, et al. Mutation of the *PAX2* gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995;9:358–64.
- [3] Salomon R, Tellier AL, Attie-Bitach T, et al. *PAX2* mutations in renal oligomeganephronic hypoplasia. *Kidney Int* 2001;59:457–62.
- [4] Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, et al. Clustering of mutations responsible for branchio-oto-renal (BOR) syndrome in the eyes absent homologous region (*eyaHR*) of *EYA1*. *Hum Mol Genet* 1997;13:2247–55.
- [5] Decramer S, Parant O, Beaufils S, et al. Anomalies of the *TCF2* gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:923–33.
- [6] Ulinski T, Lescure S, Beaufils S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (*TCF2*) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:497–503.
- [7] Weber S, Moriniere V, Knuppel T, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2864–70.
- [8] Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, et al. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000;22(160):1472–6.

Table ronde : Anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (SFCEP, SNP)

Prise en charge médicale néonatale d'un enfant ayant une anomalie congénitale du rein et des voies urinaires

Medical management of a newborn with a congenital abnormality of the kidney and the urinary tract (CAKUT)

T. Ulinski

*Service de néphrologie pédiatrique, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Armand-Trousseau, université Paris-VI,
26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris, France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Malformations congénitales ; Tubulopathie ; Infection urinaire ; Insuffisance rénale ; Nouveau-né

Keywords : Abnormalities, congenital; Urinary tract infections; Kidney failure; Infant

Dans la majorité des cas, l'anomalie congénitale du rein et des voies urinaires a été diagnostiquée avant la naissance. L'idéal est que les parents avant la naissance aient pu s'entretenir avec l'équipe chirurgicale qui aura à gérer la prise en charge urologique mais également avec l'équipe de néphrologie pédiatrique qui prendra en charge l'ensemble des problèmes médicamenteux. Les équipes de néphrologie pédiatrique n'étant situées pour la plupart que dans des centres hospitalo-universitaires, c'est en étroite collaboration avec le service de pédiatrie du centre hospitalier général de proximité et avec le médecin traitant (médecin généraliste ou pédiatre) que devra se faire la prise en charge.

Un enfant qui naît avec une anomalie congénitale du rein et des voies urinaires pose plusieurs types de problèmes médicaux :

- il a souvent une dilatation des voies urinaires et/ou un reflux vésico-urétéral qui peut être massif : il est à haut risque d'infection urinaire qu'il faut savoir prévenir ;
- il peut avoir des dysfonctionnements tubulaires ;

- il peut avoir une insuffisance rénale dont la prise en charge en période néonatale a certaines particularités.

1. Prévention de l'infection urinaire

Il existe des risques de choc infectieux à point de départ urinaire dans les uropathies très obstructives comme urétéro-cèle sur duplication de la voie excrétrice et les valves de l'urètre postérieur. Dans ces cas, la levée de l'obstacle avant toute infection grave est le meilleur traitement préventif.

Dans les obstructions moins graves et en cas de reflux vésico-urétéral de haut grade, l'antibioprophylaxie reste une indication admise bien qu'il existe peu d'études validant cette attitude thérapeutique. Il est maintenant admis qu'en cas de reflux vésico-urétéral de faible grade, il n'existe plus d'indication à l'antibioprophylaxie.

Le prépuce étant le point de départ de beaucoup d'infections urinaires, l'indication de la circoncision pourra être avancée dans les familles où celle-ci est faite pour des raisons religieuses ou culturelles. Elle pourra être discutée chez les autres garçons en cas de pyélonéphrite aiguë malgré une antibioprophy-laxie bien conduite.

Adresse e-mail : tim.ulinski@trs.aphp.fr (T. Ulinski).

2. Des troubles tubulaires

Ils doivent être recherchés et traités. Ce sont principalement les problèmes suivants : trouble du pouvoir de concentration des urines ; syndrome de perte de sel ; trouble de l'excrétion des ions H^+ avec tendance à l'acidose ; insensibilité du tubule distal à l'aldostérone responsable d'une hyperkaliémie.

Ces désordres hydroélectrolytiques doivent être recherchés et traités car ils jouent un rôle majeur dans le retard de croissance : c'est le cas notamment de l'acidose et de l'hémocentration en fin de nuit.

3. Insuffisance rénale néonatale

L'insuffisance rénale (IR) en période néonatale chez les enfants atteints d'une anomalie congénitale du rein et des voies urinaires est généralement due à une réduction néphronique importante, une déshydratation secondaire à un dysfonc-

tionnement tubulaire. Elle peut être majorée par une souffrance fœtale aiguë avec ou sans prématurité. L'IR doit être prise en charge en tenant compte des particularités métaboliques du nouveau-né.

Généralement, on retrouve un degré d'hypoplasie/dysplasie rénale important ou un obstacle responsable d'une dilatation massive des voies urinaires comme dans certains cas de valves de l'urètre postérieur, entraînant une dysplasie du parenchyme rénal pendant la vie fœtale.

La prise en charge doit tenir compte des éléments suivants : apports caloriques suffisants (130 à 150 kcal/kg par jour) ; équilibre d'une perte de sel pour éviter une IR fonctionnelle surajoutée ; correction des anomalies de la perfusion (« prérénale ») ; mise en place d'une épuration extrarénale si l'état de l'enfant le nécessite.

La dialyse péritonéale ou l'hémofiltration sont généralement les techniques retenues car elles posent moins de problèmes techniques pour des enfants de faible poids.

Table ronde : Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée ? (SP2A)

Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée ? Les preuves à l'appui

Why asthma remains undertreated? Evidence to support one's argument

L. Couderc

Service de pédiatrie, unité de pneumoallergologie, CHU Charles-Nicolle, 1, rue Germont, 76031 Rouen cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 12 avril 2007

Mots clés : Asthme

Keywords: Asthma; Child

La prévalence de l'asthme infantile est en constante augmentation. Malgré l'élaboration de recommandations sur l'évaluation de la maladie asthmatique et sur sa prise en charge, l'asthme reste encore sous-traité. Le traitement est fonction de l'évaluation du contrôle de l'asthme, qui s'appuie principalement sur les symptômes et l'étude de la fonction respiratoire. Le traitement est insuffisant si le contrôle de l'asthme, dont les objectifs ont été définis par des consensus [1], n'est pas obtenu. Les principaux points qui démontrent que l'asthme est sous-traité vont être abordés.

1. L'asthme est sous-diagnostiqué

Des études épidémiologiques en particulier en France ont pu démontrer que la prévalence de l'asthme est largement sous-estimée. Des questionnaires standardisés adressés à 3559 familles d'enfants parisiens âgés de huit-neuf ans ont permis de montrer que 6,1 % ont un asthme diagnostiqué et 10,9 % présentent une symptomatologie respiratoire récurrente depuis au moins un an [2]. Cette prévalence de l'asthme diagnostiqué a été retrouvée à 6,5 % dans une étude strasbourgeoise réalisée sur 2765 élèves de grande section de maternelle [3]. Dans cette même enquête, les signes respiratoires évocateurs d'asthme sans diagnostic fait, étaient de 7,2 %. De même, l'étude de

Clark et al. réalisée chez 4653 enfants a montré qu'environ 9 % des enfants qui présentaient des symptômes d'asthme, n'avaient pas été identifiés comme tels [4].

2. Le patient surestime le niveau de contrôle de son asthme

Des études effectuées auprès de médecins de ville ont permis d'évaluer le niveau de contrôle et la prise en charge des enfants asthmatiques. L'enquête ER' Asthme [5] réalisée chez 1410 enfants âgés de moins de 15 ans consultant en médecine générale, repose sur des données recueillies par l'interrogatoire du patient, sur l'évaluation faite par le médecin et enfin sur l'observance du traitement par les patients. À la question « comment va votre asthme ? », 62 % des enfants (ou des parents) estiment que leur asthme va bien alors que les médecins jugent le contrôle de leur asthme acceptable dans seulement 34 % des cas. La concordance entre l'évaluation du contrôle de l'asthme faite par le médecin et la famille est médiocre. Dans cette étude, il est intéressant de noter que seuls 57 % des patients ont une observance thérapeutique totale. Rabe et al. [6] ont évalué la perception du contrôle de l'asthme par les patients et par les recommandations du GINA [1]. Les patients qui continuent à présenter des symptômes sévères se considèrent pourtant bien contrôlés dans 32 à 49 % des cas. L'interrogatoire doit être précis et les questions posées multiples. La question « comment va votre asthme ? » est insuffisante. Il est nécessaire de rechercher les signes diurnes, nocturnes et à l'effort, la fréquence de la prise de bêta-2-mimétiques

Adresse e-mail : Laure.Couderc@chu-rouen.fr (L. Couderc).

avec l'amélioration éventuelle des symptômes après traitement et le nombre d'exacerbations afin d'établir avec précision le niveau de contrôle de la maladie.

3. Le patient sous-évalue la sévérité de son asthme

Un point important est la sous-évaluation de la sévérité de la maladie respiratoire par le patient. L'enquête téléphonique AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe) a été réalisée dans sept pays européens [7]. Elle a porté sur 73 880 familles et a permis de retrouver 3488 familles avec au moins un asthmatique (753 enfants de moins de 16 ans). Alors que 38 % des enfants ont des symptômes d'asthme hebdomadaires, 28 % présentent des réveils nocturnes et 61 % ont pris des bêta-2 au cours du dernier mois, 76,5 % des enfants affirment ne pas avoir de symptômes d'asthme au cours des quatre dernières semaines. Seuls 4,6 % des enfants ont un asthme jugé sévère par les familles, et ce taux est de 15,1 % selon un index objectif de sévérité de l'asthme.

4. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) doivent faire partie du bilan de l'asthme persistant

L'objectif des recommandations du GINA [1] est l'obtention du contrôle de l'asthme défini par une absence de symptômes et une normalisation de la fonction respiratoire. L'Anaes [8] a proposé des recommandations concernant les modalités de suivi des adolescents asthmatiques, avec en particulier la mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) à chaque consultation. L'étude ELIOS [9] avait pour objectif de décrire la prise en charge des enfants asthmatiques en pratique de ville en France métropolitaine. L'étude a été menée chez 3483 enfants asthmatiques âgés en moyenne de 9,8 ans et a montré que seuls 27,8 % des enfants avaient systématiquement un DEP à chaque consultation. Soixante-dix pour cent avaient un contrôle acceptable ou optimal et 30 % un contrôle inacceptable. La réalisation du DEP augmentait ce dernier taux à 41,2 %. Les EFR constituent un complément indispensable à la clinique. Elles permettent d'adapter la thérapeutique et quantifient l'obstruction bronchique.

5. Les traitements sont insuffisamment prescrits

Plusieurs études que nous avons déjà citées se sont intéressées au traitement et le constat est souvent la sous-utilisation des corticoïdes inhalés. Dans l'étude AIRE [7], 26 % des 753 enfants utilisent un corticoïde inhalé alors que 45 % ont un

asthme persistant. Dans l'étude de Warman et al. [10] réalisée à l'aide du questionnaire de 219 familles, 181 enfants asthmatiques (soit 83 %) avaient des symptômes d'asthme persistant mais seuls 35 % recevaient un traitement de fond avec un corticoïde inhalé. Dans le sous-groupe d'enfants qui présentaient un asthme persistant modéré à sévère, 15 % avaient un traitement quotidien. Ces constatations sont faites dans de nombreux pays. Rabe et al. [6] ont rapporté l'utilisation relativement faible des corticoïdes inhalés dans l'asthme persistant sévère à travers 29 pays : 26 % pour l'Europe de l'Ouest, 20 % pour les États-Unis, 19 % pour l'Asie, 16 % en Europe Centrale et de l'Est.

L'asthme est sous-traité car sous-diagnostiqué et/ou sous-évalué par les patients et leurs familles. L'importance du contrôle est fondamentale et repose sur un interrogatoire précis et sur la réalisation d'EFR. Le médecin peut à la lumière de ces données apporter une réponse thérapeutique, en s'aidant des recommandations nationales et internationales qui mentionnent la nécessité d'un traitement par corticoïdes inhalés dans l'asthme persistant.

Références

- [1] Global Initiative for Asthma. GINA workshop report: global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.com/ Accessed Nov, 2006.
- [2] Monas I, Dartiguenave C, Fauroux B, et al. Prevalence of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:106–12.
- [3] Le Louarn A, Haan MC, Donato L. L'asthme chez les enfants scolarisés en grande section d'école maternelle en Alsace en 1998 : prévalence et prise en charge médicale. *Arch Pediatr* 2002;9:1017–24.
- [4] Clark NM, Brown R, Joseph LM, et al. Issues in identifying asthma and estimating prevalence in an urban school population. *J Clin Epidemiol* 2002;55:870–81.
- [5] Huas D, de Blic J, Godard P, et al. ER'Asthme : niveau de contrôle de l'asthme chez 1410 enfants de moins de 15 ans consultant en médecine générale. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:577.
- [6] Rabe KF, Adachi M, Lai CRI. Worldwide severity and control of asthma in children and adults : The global Asthma Insights and Reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40–7.
- [7] Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802–7.
- [8] Anaes-Afssaps. Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents. Septembre 2004.
- [9] Marguet C, Pribil C, Boucot I, et al. Prise en charge de l'enfant asthmatique en France : étude ELIOS. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46:593–4.
- [10] Warman KL, Silver EJ, Stein RE. Asthma symptoms, morbidity, and anti-inflammatory use in inner-city children. *Pediatrics* 2001;108:277–82.

Table ronde : Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée ? (SP2A)

Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée ? La faute du patient ?

Why does asthma remain an undertreated disease? How about patient's responsibility?

L. Weiss

CRCM, service de pédiatrie, hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Asthme

Keywords : Asthma; Child

L'asthme est une maladie chronique fréquente qui concerne en France plus de 2 millions de personnes. Elle touche environ 5 % des adultes et près de 10 % des enfants selon les études. Parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'asthme et à la meilleure compréhension de ses mécanismes physiopathologiques, des progrès ont été réalisés dans le domaine du traitement. Mais malgré la disponibilité de nos jours de thérapeutiques efficaces et de recommandations internationales pour le traitement, l'asthme reste une maladie insuffisamment traitée. Ce paradoxe semble lié essentiellement à des facteurs humains. Qu'en est-il de la responsabilité du patient et de son entourage ? Quelles sont les causes de la mauvaise observance thérapeutique dans l'asthme ? La meilleure compréhension de ces paramètres doit pouvoir nous conduire à modifier notre comportement et nos stratégies.

1. Mauvaise observance thérapeutique dans l'asthme : réalités et conséquences

Dans l'asthme comme dans la plupart des pathologies chroniques, l'observance des traitements est d'environ 50 %. Dans ce type de pathologie, l'observance réelle doit tenir compte de l'utilisation optimale du dispositif. Milgrom et al. mettent en évidence chez des enfants asthmatiques âgés de 8 à 12 ans une observance moyenne du traitement de fond de 58,4 % [1]. Dans une autre étude réalisée chez des enfants asthmatiques âgés de 8 à 16 ans, l'observance thérapeutique était de 46 % et s'est avérée inversement proportionnelle à l'âge [2].

L'observance la plus faible est relevée chez les adolescents ; elle atteint dans certaines études moins de 30 %. Différents travaux ont montré l'existence d'un lien entre la non-observance thérapeutique et la morbidité dans l'asthme. Une étude multicentrique réalisée par Bauman et al. chez 1199 enfants asthmatiques âgés de 4 à 9 ans retrouve ce lien ; les enfants dont la mauvaise observance était avouée, avaient un absentéisme scolaire plus important et étaient hospitalisés 2 fois plus que les autres enfants [3].

2. Comprendre la mauvaise observance thérapeutique : les facteurs psychologiques

Différents termes sont utilisés pour définir l'observance thérapeutique du patient. Les notions de compliance et d'adhérence au traitement sont souvent employées et apportent des nuances. Ainsi, le patient compliant à son traitement est discipliné et suit les instructions et les prescriptions données par l'équipe de soins, le patient adhérent est lui impliqué dans sa propre prise en charge. L'adhésion thérapeutique comporte une dimension supplémentaire puisqu'elle indique que le patient est partie prenante de son traitement.

2.1. Dénier de la pathologie

Le patient présente parfois des symptômes respiratoires récurrents auxquels il s'est habitué. La mauvaise perception des symptômes d'asthme peut favoriser le déni de la pathologie

et en l'absence de crises sévères, la maladie est souvent sous-estimée. Dans certains cas, les symptômes et les crises sont bien identifiés et le déni de la pathologie correspond à un mode de défense pour lutter contre l'anxiété engendrée par le diagnostic. Il n'est pas rare que les patients et leur entourage manifestent des difficultés d'acceptation du diagnostic d'asthme. La chronicité de la pathologie, la nécessité d'un suivi régulier associée le plus souvent à un traitement de fond d'une durée prolongée ainsi que le risque de crises sévères potentiellement dangereuses, sont sources d'inquiétudes et parfois de déni de la pathologie.

2.2. Représentation de la maladie

Le patient quel que soit son âge va avoir sa propre représentation de la maladie. Sa perception de la pathologie ainsi que ses croyances personnelles influencent de manière notable son comportement d'adhérence au traitement. Le patient peut au moment du diagnostic se sentir dans une position de faiblesse vis-à-vis des autres. Le patient ou les parents d'un enfant malade peuvent exprimer la crainte d'être limité dans la vie quotidienne, notamment dans les activités physiques. L'enfant également construit sa propre représentation de la maladie. Le jeune enfant a tendance à élaborer une théorie explicative de sa maladie qui prend souvent appui sur un événement de sa vie à valeur signifiante pour lui. Ces théories élaborées par l'enfant sont souvent empreintes de culpabilité.

2.3. Anxiété

L'anxiété est fréquente dans l'asthme comme dans la plupart des maladies chroniques. Elle dépend de la gravité de la maladie et surtout de la personnalité du patient. L'anxiété peut être aiguë lors des crises, elle est volontiers chronique associée à l'asthme persistant avec limitation de la qualité de vie. L'anxiété et la façon de décrire les symptômes par le patient peuvent influencer le jugement du médecin et entraîner une escalade thérapeutique. L'anxiété comme la plupart des troubles psychologiques sont plus fréquemment sources de mauvaise observance thérapeutique. Cette dernière peut parfois s'intégrer dans un mal être général accessible à une prise en charge psychologique spécifique.

2.4. Vécu de la maladie

L'asthme s'intègre dans la vie du patient qui a sa personnalité et sa propre histoire. Chez l'enfant asthmatique, la sensation d'être perçu comme différent, limité dans ses activités, marginalisé par rapport à ses camarades a pu être observée, de même que l'ambivalence concernant l'intervention parentale, à la fois attendue et rejetée [4]. Le vécu de la maladie dépend du niveau d'anxiété, de la représentation de la maladie, des capacités d'adaptation et de la qualité de l'environnement socioaffectif. Certains auteurs suggèrent qu'il existe un lien entre la mauvaise observance thérapeutique et les dysfonctionnements familiaux. Des difficultés d'observance ont été notées

lorsque l'enfant était confronté à un stress intrafamilial important ou à un désaccord entre les 2 parents.

2.5. Capacité d'adaptation

Les patients tentent d'élaborer des mécanismes d'adaptation face à la maladie. Cette capacité à faire face à la situation, appelée « coping » par les auteurs anglo-saxons, dépend de la personnalité du patient et de sa propre histoire. L'estime de soi, souvent associée à une meilleure observance thérapeutique, est un facteur important d'adaptation à la maladie et à ses contraintes. En revanche, la mauvaise compréhension de la maladie et des traitements, associée au manque de motivation, à la lassitude, voire au découragement, participe à la non-adhérence au traitement. La famille du petit enfant asthmatique est impliquée dans la réalisation du traitement. Chez l'enfant plus grand, les parents ont un rôle à jouer dans l'observance en vérifiant la bonne réalisation du traitement et en motivant l'enfant. Le rôle de soutien de l'enfant par les parents et d'aide à l'acceptation de la maladie apparaît important. Chez l'adolescent, les difficultés peuvent être exacerbées. Il revendique plus de liberté et peut devenir opposant et non adhérent au sens large [5]. Buston et Wood retiennent comme facteurs responsables de la mauvaise observance du traitement chez le patient adolescent : la négligence, l'impression d'inefficacité des médicaments, le déni, la difficulté d'utilisation des systèmes d'inhalation, la crainte des effets secondaires et la lassitude [6].

2.6. Craintes du patient vis-à-vis des traitements

Dans le domaine thérapeutique, la principale crainte exprimée par les patients et par les parents des jeunes patients concerne le traitement de fond. À la durée prolongée et à la complexité des traitements, s'ajoute la crainte des effets secondaires potentiels de la corticothérapie. Le patient peut également émettre des réserves vis-à-vis du traitement par bêta-2-mimétiques, par crainte des effets secondaires propres du médicament, de l'induction d'une dépendance ou d'une inefficacité à long terme. Les mauvaises connaissances de la pathologie et des traitements expliquent en partie les croyances du patient. L'adhérence au traitement médicamenteux nécessite de la part du patient une bonne compréhension de la maladie et de ses principes thérapeutiques. Les entretiens entre le patient et le médecin doivent tenir compte de ces difficultés [7].

3. Amélioration de la qualité de la relation patient-médecin

La relation de confiance établie entre le patient, sa famille et le médecin est fondamentale. Il est important que le médecin manifeste de l'empathie, évite les argumentations d'experts et ne force pas les résistances. Il doit également encourager le patient à développer ses propos et constamment chercher le compromis. Légeron et Azouali proposent 3 axes pour améliorer l'observance thérapeutique du patient asthmatique. Le premier axe est relationnel : il correspond aux attentes du patient d'être entendu, compris et considéré dans sa dimension

humaine. Le deuxième axe est pédagogique : le patient et sa famille souhaitent comprendre, connaître la pathologie et les thérapeutiques proposées. Le troisième axe est thérapeutique : il correspond au souhait du patient que son traitement soit adapté à sa maladie et aux réalités de sa vie. Ces 3 axes visent à aider le patient et son entourage à trouver des solutions thérapeutiques adaptées et acceptées [8]. La relation médecin-patient a la particularité de se jouer à 3 lorsqu'il s'agit d'un enfant asthmatique. Le médecin s'attachera à développer une relation efficace aussi bien avec les parents qu'avec l'enfant malade. Le but étant d'obtenir de la part des parents et de l'enfant un contrat thérapeutique négocié qui tient compte non seulement de la pathologie, mais également des particularités familiales et sociales.

4. Amélioration de l'observance thérapeutique par l'éducation thérapeutique du patient asthmatique

L'éducation thérapeutique est un processus permanent dont le but est de fournir au patient et à sa famille les moyens de combattre l'asthme, notamment par l'amélioration de l'observance thérapeutique. Cette éducation doit aboutir à une modification du comportement du patient et de sa famille. D'après le modèle de Prochaska et DiClemente, le comportement du patient doit passer par différentes étapes, le but étant d'obtenir un changement de comportement efficace et durable en matière d'observance thérapeutique. Les étapes proposées sont les suivantes : posséder une information, adhérer à l'information, décider le changement puis initier et maintenir ce changement [9]. L'éducation thérapeutique du patient asthmatique est réalisée par le médecin lors des consultations, elle peut être également délivrée dans un cadre plus structuré, les « écoles de l'asthme », et animée par des équipes pluridisciplinaires spécialisées. Ainsi, l'éducation thérapeutique doit faire partie intégrante de la prise en charge du patient asthmatique, elle représente un facteur important d'observance et d'efficacité thérapeutique.

5. Conclusion

L'asthme reste de nos jours une pathologie insuffisamment traitée. La responsabilité du corps médical et des thérapeutiques actuellement proposées peut être mise en cause. Il semble cependant que le facteur prédominant soit représenté par la mauvaise observance thérapeutique du patient. En conséquence, l'amélioration de la qualité de la relation patient-médecin et l'intégration constante de l'éducation thérapeutique du patient dans la prise en charge demeurent 2 axes à privilégier.

Références

- [1] Milgrom H, Bender B, Ackerson L, et al. Non-compliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1051–7.
- [2] Walders N, Kopel SJ, Koinis-Mitchell D, et al. Patterns of quick-relief and long-term controller medication use in pediatric asthma. *J Pediatr* 2005; 146:177–82.
- [3] Bauman LJ, Wright E, Leickly FE. Relationship of adherence to pediatric asthma morbidity among inner city children. *Pediatrics* 2002;110(1Pt 1): e6.
- [4] Penza-Clyve SM, Mansell C, McQuaid EL. Why don't children take their asthma medications? A qualitative analysis of children's perspectives on adherence. *J Asthma* 2004;41:189–97.
- [5] Lefèvre F, Just J, Grimfeld A. Psychologie de l'adolescent asthmatique. Les conséquences sur l'observance thérapeutique. *Med Hyg (Geneve)* 1993;51:1440–2.
- [6] Buston KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management. *Fam Pract* 2000;17:134–8.
- [7] Horne R. Compliance, Adherence, and Concordance. *Chest* 2006;130: 65S–72S.
- [8] Legeron P, Azoulai G. Trois axes pour améliorer l'observance dans la prise en charge de l'asthme : cas particulier de l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:641–3.
- [9] Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and process of self-change in smoking: towards an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:390–5.

Table ronde : Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée ? (SP2A)

Pourquoi l'asthme reste-t-il une maladie sous-traitée : la faute du médecin ?

Why is asthma still an undertreated disease: the fault of the doctor?

D. Siret

Service de pédiatrie, centre hospitalier de Saint-Nazaire, 89, boulevard de l'Hôpital, 44606 Saint-Nazaire cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 12 avril 2007

Mots clés : Asthme ; Épreuves fonctionnelles respiratoires

Keywords: Asthma; Pulmonary function tests; Child

L'asthme est toujours la maladie chronique la plus fréquente de l'enfant, et malgré l'existence de recommandations thérapeutiques largement diffusées depuis de nombreuses années, reste un problème de santé publique majeur. Il paraît donc licite de s'interroger sur les raisons de ce probable sous-traitement d'une maladie pourtant familière pour tous les médecins et encore plus pour les pédiatres.

1. Diagnostic d'un asthme

Le premier problème qui se pose au médecin est celui du diagnostic : celui-ci se pose de façon radicalement différente en fonction de l'âge de l'enfant. Il existe en effet à l'âge pédiatrique un chevauchement entre 2 maladies asthmatiques de phénotypes différents, à savoir l'asthme du nourrisson et du petit enfant entretenu par les infections virales obligatoires souvent sans manifestations cliniques d'allergie, et l'asthme du grand enfant et de l'adolescent d'origine beaucoup plus clairement allergique. L'absence d'élément atopique chez un petit enfant (absence de contexte atopique familial, de maladie atopique associée chez l'enfant, voire bilan allergologique paraclinique négatif) est un élément de meilleur pronostic mais n'exclut en rien le diagnostic d'asthme, y compris sévère. En pratique clinique, il n'est pas rare de voir des nourrissons sous-traités en raison d'un bilan allergologique négatif considéré comme rassurant alors qu'ils présentent des symptômes clini-

ques d'asthme persistant parfois sévères. On sait pourtant que les 2 principaux facteurs de risque de persistance des symptômes dans l'asthme du nourrisson sont l'atopie, mais aussi la sévérité clinique.

Par ailleurs, l'implication du diagnostic d'asthme sera également différente pour les parents en fonction de très nombreux facteurs, dont l'âge de leur enfant. C'est ainsi que chez le nourrisson, voire le petit enfant de moins de 6 ans, la prédominance des facteurs non spécifiques d'origine virale dans le déclenchement des symptômes, conduit certains médecins à ne pas poser le diagnostic d'asthme, préférant parler de bronchiolites ou de « bronchites asthmatiformes » à répétition. La définition maintenant ancienne de l'asthme du nourrisson comme « 3 épisodes de dyspnée expiratoire sifflante avant l'âge de 2 ans » reste pourtant très utile en pratique clinique. Son intérêt se vérifie tous les jours en consultation, car elle permet d'éviter le diagnostic trop tardif d'un asthme potentiellement sévère, et est bien acceptée par les parents si on l'accompagne d'explications mentionnant les spécificités de l'asthme à cet âge [1].

2. Évaluation de la gravité d'un asthme

Le deuxième problème, une fois le diagnostic posé ou pour le moins suspecté, est l'évaluation de la gravité et les moyens que l'on se donne pour rendre cette évaluation pertinente. C'est probablement dans ce domaine que le pneumopédiatre consulté pour avis a un rôle de formation pédagogique majeur pour éviter les confusions avec la prise en charge d'un asthme de type

Adresse e-mail : d.siret@ch-saintnazaire.fr (D. Siret).

adulte, la problématique de l'enfant étant complètement différente, notamment en termes de pronostic.

Les études de cohorte montrent qu'une altération de la fonction respiratoire dans l'enfance est prédictive d'une altération persistante à l'âge adulte, et que le retard à l'initiation d'un traitement corticoïde inhalé est 1 des facteurs de risque de cette dégradation fonctionnelle respiratoire [2]. Il apparaît donc essentiel d'évaluer systématiquement et précocement la fonction respiratoire chez l'enfant asthmatique [3], sa normalisation complète étant un objectif essentiel du traitement [1]. Or, malgré l'existence de recommandations claires [3] et la place majeure des paramètres fonctionnels respiratoires dans la classification en 4 stades du GINA largement diffusées depuis plusieurs années [4], les études d'observation montrent que les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont très peu réalisées chez l'enfant : dans l'étude AIRE 60 % des enfants asthmatiques européens d'un âge moyen de 9 ans (dont 40 % des enfants français) et dans l'étude ELIOS 90 % des enfants asthmatiques français d'un âge moyen de 10 ans n'en avaient jamais eu [5,6]. Ces mêmes études montrent une surestimation du contrôle de l'asthme par les enfants et leurs parents, et plusieurs études récentes montrent qu'en l'absence d'EFR le médecin sous-estime également la sévérité de l'asthme [7,8]. Il faut en effet bien comprendre que l'absence de symptômes ne permet pas toujours de prédire l'absence d'obstruction bronchique, d'où l'intérêt d'une mesure objective, car si cette obstruction existe, elle est corrélée à court et moyen terme avec un risque de symptômes, d'exacerbation, et d'hospitalisation pour asthme [3].

Dans l'étude de Nair et al. incluant 367 enfants asthmatiques âgés de 4 à 18 ans, la connaissance de la fonction respiratoire permet à elle seule de modifier l'attitude thérapeutique dans 15 % des cas [8]. En pratique clinique quotidienne, les EFR apparaissent indispensables pour éviter le sous-traitement de l'asthme, non seulement quand elles modifient directement la décision thérapeutique, mais également et c'est le cas le plus fréquent, quand elles confirment de façon objective une indication de traitement posée sur l'évaluation des symptômes. Elles permettent en effet de montrer à l'enfant et à ses parents la nécessité (EFR anormale), puis l'efficacité (EFR améliorée, voire normalisée) d'un traitement de fond bien suivi. Une différence majeure dans cette appréciation avec l'asthme de l'adulte est que l'analyse de la boucle débit/volume ne doit pas se limiter au VEMS, mais doit inclure les débits distaux (plus précocement perturbés dans la maladie asthmatique), le rapport VEMS/CVF, l'aspect de la courbe, et la réponse aux bronchodilatateurs [3]. En effet, les critères de classification du VEMS dans le GINA (identiques chez l'adulte et l'enfant) sous-évaluent clairement la sévérité de l'asthme de l'enfant, qui a le plus souvent un VEMS « normal » (supérieur à 80 %) même en cas d'asthme persistant sévère [9].

3. Prescrire un traitement de fond

Le troisième problème est la manière souvent inadaptée dont est prescrit le traitement de fond. En effet, si l'on se réfère

aux données des 2 études récentes dont l'on dispose incluant des enfants asthmatiques français, on constate une augmentation considérable de la proportion d'enfants bénéficiant de la prescription d'un traitement de fond : 85 % dans l'étude ELIOS contre 21 % dans l'étude AIRE [7,8]. Cette augmentation de prescription semble bénéfique, mais insuffisante car elle ne permet un contrôle optimal de l'asthme que chez 26 % des enfants dans l'étude ELIOS. Par ailleurs, la diminution des indices de morbidité dans la population semble réelle mais très insuffisante, puisque la proportion d'enfants ayant dû consulter en urgence passe de 32 à encore 27 % et la proportion de passages aux urgences hospitalières de 15 à 6 % [5,6]. Cette inefficacité du traitement de fond, si elle peut être le fait d'une mauvaise observance, est également parfois liée à la faible connaissance des spécificités de la voie d'administration inhalée par la majorité des médecins.

La posologie des traitements inhalés est encore trop souvent adaptée au poids de l'enfant, ce qui est la règle en pédiatrie, mais qui n'est pas adapté à la voie inhalée puisqu'on sait que la déposition pulmonaire est très faible lorsqu'on utilise un masque facial chez le nourrisson et le petit enfant (de l'ordre de 1 à 2 %) et croît ensuite proportionnellement à l'âge. L'adaptation de posologie d'un traitement de fond corticoïde inhalé doit donc se faire en fonction de la gravité et non du poids, même s'il convient toujours de rechercher la dose minimale efficace [1]. De la même manière, l'intérêt de la respiration par l'embout buccal des chambres d'inhalation (dès que l'enfant en est capable, en règle entre 3 et 4 ans), qui permet d'augmenter la déposition pulmonaire en évitant l'impaction au niveau des voies aériennes supérieures, est également encore trop peu connu.

Enfin, la démonstration et la vérification de la technique d'inhalation à chaque consultation devraient être systématiques, constituant le strict minimum éducatif de toute consultation individuelle d'asthme, car il ne faut pas oublier qu'une cause majeure de sous-traitement de l'asthme reste la mauvaise observance du traitement prescrit, dans laquelle le patient, mais aussi le médecin ont leur part de responsabilité. La qualité de la relation médecin-patient est en effet un déterminant majeur de l'observance d'un traitement de fond antiasthmatique, et il est démontré que la qualité de l'explication du schéma thérapeutique et l'augmentation du temps consacré à la consultation améliorent l'observance de ces traitements [10].

4. Conclusion

Même si l'explication du sous-traitement de l'asthme ne saurait être univoque, il est probable que le médecin y a sa part de responsabilité. Le problème principal reste celui de la mauvaise connaissance des recommandations, mais encore plus des spécificités pédiatriques de l'asthme, qui ne sont toujours pas assez prises en compte dans les recommandations internationales. L'accès aux épreuves fonctionnelles respiratoires des enfants asthmatiques devrait par ailleurs impérativement être amélioré.

Références

- [1] Groupe de Recherche sur les avancées en pneumopédiatrie. Du bon usage des corticoïdes inhalés chez l'enfant asthmatique (nourrisson inclus). *Rev Mal Respir* 2004;21:1215–24.
- [2] Pin I, Siroux V, Llerena C. Que sait-on de l'évolution longitudinale de la fonction respiratoire chez l'enfant asthmatique ? IV^e séminaire Astra Zeneca de perfectionnement en pneumopédiatrie : la bronche de l'asthmatique, juin 2005. Paris: Elsevier; 2006.
- [3] Groupe de recherche sur les avancées en pneumopédiatrie. Place des EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez l'enfant de plus de 3 ans. *Rev Mal Respir* 2003;20:638–43.
- [4] Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health 2006: NIH publication. www.ginasthma.com.
- [5] Blanc FX, Postel-Vinay N, Boucot I, et al. Étude AIRE : analyse des données recueillies chez 753 enfants asthmatiques en Europe. *Rev Mal Respir* 2002;19:585–92.
- [6] Marguet C, Pribil C, Boucot I, et al. Prise en charge de l'enfant asthmatique en France : étude ELIOS. *Rev Fr Allerg Immunol Clin* 2006;46:593–4.
- [7] Stout JW, Visness CM, Enright P, et al. Classification of asthma severity in children: the contribution of pulmonary function testing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:844–50.
- [8] Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, et al. The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children. *J Pediatr* 2005;147:797–801.
- [9] Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, et al. Classifying asthma severity in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:426–32.
- [10] Adams RJ, Weiss ST, Fuhlbrigge A. How and by whom care is delivered influences anti-inflammatory use in asthma: results of a national population survey. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:445–50.

Table ronde : Cohortes, épidémiologie et recherche en pédiatrie (SFP)

Le projet de cohorte nationale d'enfants : ELFE [☆]

A project of french national birth cohort: ELFE

H. Léridon

*Institut national d'études démographiques (Ined) et Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), GIS-ELFE, INED,
133, boulevard Davout, 75980 Paris cedex 20, France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Environnement ; Étude de cohorte

Keywords: Environment and public health; Cohort studies; Child

1. Contexte national et international

Depuis de nombreuses années, des pays comme la Grande-Bretagne, les États-Unis ou le Canada ont organisé de vastes cohortes constituées d'enfants suivis depuis la naissance (ou depuis la grossesse) jusqu'à l'âge adulte, sur la base d'échantillons représentatifs au plan national. Les buts des suivis de ce type incluent presque toujours l'étude du « développement de l'enfant », appréhendé dans un contexte familial, social, économique, à travers son histoire familiale et son parcours éducatif. La dimension santé est presque toujours présente, même si elle n'inclut pas toujours des observations cliniques ou le recueil de données biologiques ; des tests psychologiques ou psychomoteurs sont, en revanche, fréquents.

Le fait qu'il existe de nombreuses études étrangères ne doit pas conduire à penser qu'une cohorte française serait de faible valeur ajoutée, pour une raison simple : les contextes sociaux, culturels ou économiques, le mode d'organisation des soins, les systèmes d'assurance sociale, et même le patrimoine génétique, sont évidemment propres à chaque pays. Les relations observées dans un pays donné ne sont donc pas transposables sans précautions à un autre pays.

L'intérêt d'un suivi longitudinal de longue durée s'impose de plus en plus, en raison de la complexité des enchaînements

de situations et de causes. Il importe, par ailleurs, que l'échantillon soit représentatif de la population générale, à la fois pour les besoins de la recherche sociodémographique et pour les mesures de prévalence épidémiologique.

2. Objectifs

Dans les domaines familiaux, sociaux et économiques, le suivi du devenir des enfants sur une longue période apportera des informations très précieuses dans un contexte de désinstitutionnalisation, de dispersion et de recomposition des liens familiaux. Dans le même temps, la famille demeure le lieu privilégié de la socialisation, de l'identification et de la construction de l'enfant, de l'adolescent puis de l'adulte.

Il s'agira aussi de mettre en relation les indicateurs de trajectoire familiale avec des indicateurs de développement sanitaire, social et scolaire. L'observation fine et longitudinale des toutes premières années de la vie est essentielle à l'identification des risques et facteurs de santé dont les effets peuvent être immédiats sur le développement de l'enfant, ou se répercuter jusqu'à l'âge adulte. L'irréversibilité des dommages causés pendant l'enfance est liée à la phase de maturation caractéristique de cette période où se développent les systèmes nerveux, immunitaires et reproductifs, où se construit la cytoarchitecture du cerveau (réseaux neuronaux), et où la rapidité de la croissance cellulaire fragilise le plus l'ADN (surtout in utero, dans la petite enfance et à la puberté). Par ailleurs, les habitudes nutritionnelles sont aussi, pour une grande part, acquises dans

[☆] Le projet ELFE associe l'Ined, l'Insee, l'Inserm, l'Invs, la DGS (ministère de la Santé), la Drees (ministère de l'emploi), la DEPP (ministère de l'Éducation), et la CNAF.

Adresse e-mail : leridon@ined.fr (H. Léridon).

l'enfance et l'adolescence : or le surpoids et l'obésité sont en passe de devenir des problèmes majeurs de santé publique.

Le projet intègre aussi les propositions du *Plan national santé et environnement* (PNSE) de 2004. Dans son volet « surveillance et recherche », le plan prévoit en effet la constitution d'une cohorte d'enfants pour analyser les interactions entre santé et environnement, en s'intéressant à la fois aux expositions (physiques, chimiques, environnementales) et à leurs conséquences (en particulier pour les allergies, l'asthme et les maladies respiratoires). La cohorte permettra des mesures de prévalence pour ces expositions et pathologies, d'associations et de causalités.

3. Méthodologie

3.1. L'échantillon

La cohorte s'appuiera sur l'échantillon démographique permanent de l'Insee (EDP), en intégrant une génération de l'EDP (les naissances de 2009). Depuis 1968, tous les résidents nés certains jours déterminés dans l'année (jusqu'ici 4 jours et à l'avenir 16 jours répartis sur l'année) entrent passivement dans cet échantillon représentatif. L'EDP permet de suivre les individus à chaque recensement, à travers les événements de l'état civil et dans le Répertoire démographique permanent.

L'enquête portera sur 20 000 enfants. Cet effectif s'impose aussi bien du point de vue sociodémographique qu'épidémiologique dans le contexte actuel de faible mortalité et morbidité infantiles, où des variations de prévalence même importantes sont difficiles à analyser sur de petits échantillons. D'un autre côté, le fait que nous souhaitons un suivi de longue durée impliquant des contacts directs avec les familles ne permet pas d'envisager un échantillon de plus grande taille. Celle-ci sera toutefois insuffisante pour aborder les maladies rares, et les problèmes qui touchent des populations très ciblées. Cependant de telles études pourront être effectuées auprès d'échantillons complémentaires, pour lesquels l'échantillon principal pourrait servir de cohorte de référence dans la perspective d'approches de type cas-témoins.

La première étape sera réalisée en maternité : toutes les mères accouchant en France les jours désignés se verront proposer de participer à l'enquête ELFE, après avoir participé à l'Enquête nationale périnatale (ENP) qui sera réalisée à cette occasion. L'ENP repose sur un court questionnaire auprès des mères (une quinzaine de minutes) et un relevé dans leur dossier médical. On demandera donc ensuite aux mêmes femmes si elles acceptent certains prélèvements biologiques et d'être interrogées à domicile par un enquêteur Insee, 6 à 8 semaines après la naissance de l'enfant.

3.2. Modes de suivi et de collecte

Un aspect particulièrement original du projet sera de combiner des modes d'observation directs et indirects : d'une part un suivi direct et régulier par questionnaire, qui sera ponctuellement doublé d'exams et éventuellement de prélèvements

biologiques ; et d'autre part un suivi passif, à partir de sources administratives ou de capteurs environnementaux.

3.2.1. Questionnaires

Les questionnaires individuels (auprès des parents et, plus tard, des enfants) recueilleront des informations sociodémographiques et de contexte, qui permettront d'appréhender les traits familiaux et l'entourage de l'enfant, les caractéristiques de son environnement physique, domestique (logement) et social. D'un point de vue épidémiologique, un certain nombre de variables porteront sur l'état de santé, les maladies et incidents, les modes de recours au soin, les traitements suivis, les interventions chirurgicales, les pratiques alimentaires... La collecte commencera à la maternité et se poursuivra environ 6 semaines plus tard à domicile pour un premier entretien approfondi avec un enquêteur. Des rendez-vous réguliers avec les parents se poursuivront jusqu'à l'âge adulte, par exemple vers 3, 6 et 12 ans. On envisage en parallèle un suivi plus léger par appels téléphoniques annuels. La collecte sera également directement menée auprès des enfants par autoquestionnaire à partir de 11 ans, à l'instar de l'expérience de la cohorte Elnej au Canada.

À certaines étapes, des carnets de suivi assureront un recueil en continu d'information sur la santé de l'enfant (poids, taille...) et éventuellement pendant des durées déterminées sur des thématiques plus ciblées, comme la nutrition pour laquelle d'autres modes de recueil sont également envisageables (rappel 24 heures).

3.2.2. Prélèvements, examens spécifiques

Les prélèvements biologiques fourniront des informations sur les traits génétiques et les marqueurs biologiques de l'exposition à certaines émanations ou nutriments. Ils pourraient avoir lieu en maternité puis à l'occasion d'exams de santé. Les marqueurs génétiques seront obtenus par prélèvement du sang du cordon. Les marqueurs biologiques d'exposition pourront porter sur des sous-échantillons en raison du coût de certaines techniques de prélèvement. Certains exams pourraient s'inscrire dans le cadre d'opérations plus larges, comme les bilans de santé scolaires.

3.2.3. Suivi passif des effets de l'environnement (en lien avec le PNSE)

Certaines données sur l'environnement physique pourront être facilement obtenues pour l'ensemble de la cohorte, via un géocodage fin des données d'enquête. Il est également envisagé de procéder à des mesures locales passives. Plusieurs voies sont possibles pour estimer l'exposition à certains composants : prélèvements de la qualité de l'air à domicile, à l'extérieur, du taux de poussière..., mais compte tenu du coût de capteurs à domicile et de l'analyse des résultats qui reste complexe et onéreuse, ces observations devraient plutôt porter sur des sous-échantillons.

3.2.4. Connections et synergies avec d'autres sources

Le croisement avec différentes sources de données administratives peut maintenant être envisagé grâce aux progrès des

techniques d'anonymisation des données personnelles. Il s'agira des données de l'assurance maladie (consultations médicales, prescriptions, médicaments), de la médecine scolaire (examens de santé à certains âges) et de l'éducation nationale (parcours scolaire, résultats), ainsi que des Caisses d'allocations familiales (prestations sociales).

À certaines étapes, les observations réalisées dans la cohorte se substitueront à des enquêtes transversales périodiques (enquête de périnatalité, enquêtes scolaires à certains niveaux...), donnant à celles-ci une profondeur biographique dont elles sont habituellement dépourvues.

3.3. La protection des personnes et l'anonymisation des fichiers

Compte tenu de la grande quantité d'informations que l'on ambitionne de rassembler, et de leur nature personnelle, il conviendra évidemment d'être extrêmement vigilant sur les conditions de recueil et de traitement des données. Les outils de l'enquête devront recueillir l'agrément de la CNIL (avec laquelle des contacts ont déjà été pris), du CNIS (un dossier a été présenté en « interinformation » en octobre 2006), et — pour les éléments biologiques — auprès d'un Comité pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale (CPP) et du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS). Nous envisageons une collaboration avec une équipe de chercheurs travaillant sur les aspects juridiques et sociologiques du consentement.

3.3.1. La collecte des données

Au stade de la collecte, il faudra recueillir le consentement des personnes : les parents de l'enfant, dans un premier temps, éventuellement une autre personne pouvant en avoir la charge après la sortie de maternité, puis l'enfant lui-même quand il aura un âge suffisant. Nous projetons pour cela d'effectuer d'abord une large information auprès des femmes potentiellement concernées, au travers des consultations médicales durant la grossesse, des services de maternités des cliniques et hôpitaux, des médecins obstétriciens, des pédiatres et des médecins

de PMI. Une information par voie de presse dans les semaines précédant le début de la collecte est aussi envisagée. Le but est que le maximum de femmes concernées ait pu recevoir une première information avant même l'accouchement. Une brochure de présentation détaillée leur sera remise après celui-ci, afin d'obtenir leur accord pour la première enquête à domicile et pour les étapes suivantes. L'acceptation devra être renouvelée périodiquement. Pour les prélèvements biologiques, les procédures réglementaires seront appliquées.

3.3.2. L'anonymisation des données

Toutes les données entrées dans la base seront immédiatement anonymisées. Le choix entre une méthode d'anonymisation impliquant un tiers indépendant (seul détenteur des clés de passage entre une source donnée et la base ELFE), ou une méthode de cryptage-hachage totalement irréversible sera décidé en coopération avec la CNIL et en fonction des contraintes des divers fichiers mobilisables. En toute hypothèse, la base (anonyme) devra elle-même être sécurisée : l'accès à l'intégralité des données sera réservé à un petit nombre de personnes accréditées.

3.3.3. L'accès aux données

L'accès des chercheurs aux données ne sera évidemment possible que sur cette base anonymisée. De plus, pour éviter des possibilités d'identification par recoupement d'informations, une procédure de sélection des données transférables à chaque équipe de chercheurs sera élaborée. À titre d'exemple, on ne transférera pas un fichier contenant à la fois une localisation géographique détaillée (niveau communal) et des données sociodémographiques fines (profession détaillée, âge...). Ou encore, des informations médicales précises (résultant par exemple d'un prélèvement biologique) ne seront transmises que dans le cadre d'un projet de recherche spécifique et approuvé par les instances compétentes pour ce type de recherche.

Un groupe de travail prendra en charge les aspects « Informatique et protection des données », un autre les aspects éthiques et les relations avec les familles.

Table ronde : Angiomes et angiodyplasies (SCP)

Classification des angiomes

Classification of angiomas

D. Hamel-Teillac

Service de dermatologie, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Necker-Enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Hémangiomes ; Dysplasie vasculaire

Keywords: Hemangiomas

Au cours des 20 dernières années, la classification des lésions angiomateuses de l'enfant a largement évolué depuis leur première classification [1]. Une bonne connaissance des caractéristiques cliniques et évolutives de ces différentes lésions permet une meilleure prise en charge thérapeutique.

1. Tumeurs vasculaires de l'enfant

1.1. Généralités

Chez l'enfant, les tumeurs les plus fréquentes sont vasculaires ; leur étiologie reste inconnue. On distingue les hémangiomes infantiles classiques (anciens « angiomes tubéreux »), les hémangiomes congénitaux et d'autres tumeurs vasculaires. Histologiquement, il s'agit d'une prolifération de cellules endothéliales vasculaires dont l'origine n'est pas claire : différenciation au cours de l'embryogénèse d'une cellule angioblastique unique sous l'influence de nombreux facteurs angiogéniques (b-FGF, VEGF...).

L'origine trophoblastique placentaire des hémangiomes a été suggérée : certains auteurs avaient signalé que, alors que la fréquence des hémangiomes chez l'enfant était aux alentours de 10 %, l'incidence augmentait à 21 % chez les enfants nés d'une grossesse où avait été effectuée une biopsie des villosités choriales. Ainsi, des études immunohistochimiques utilisant une protéine transporteuse du glucose intraérythrocytaire

(GLUT1), qui marque au niveau des endothéliums des barrières tissulaires et est normalement absente des structures vasculaires normales de la peau et du tissu sous-cutané, ont permis de mettre en évidence que les hémangiomes infantiles classiques étaient positifs pour ce marqueur, tandis que les malformations vasculaires, les botryomycomes, et les autres tumeurs vasculaires étaient négatifs [2]. Ainsi, une des caractéristiques histologiques des lésions angiomateuses est déterminée par la positivité du GLUT1 (hémangiomes infantiles classiques) ou sa négativité (autres tumeurs vasculaires, malformations vasculaires).

1.2. Les hémangiomes infantiles classiques

Ces lésions touchent 5 à 10 % des enfants caucasiens [3]. Elles sont caractérisées par une histoire naturelle évolutive très particulière : non présentes à la naissance, elles apparaissent dans les tous premiers jours de vie, vont croître jusqu'au 10–12^e mois de vie pour atteindre une phase dite de plateau qui va durer quelques années ; elles régresseront spontanément pour disparaître, avant l'âge de 7 ans, sans complication ni séquelle le plus souvent. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez la fille (4/1), et le prématuré (moins de 1500 g). L'aspect clinique varie en fonction de la profondeur de l'atteinte de l'hémangiome : il peut s'agir d'une lésion très superficielle, rouge vif comme une framboise posée sur la peau, tandis qu'une lésion uniquement profonde, sous-cutanée, va réaliser une voussure à peine bleutée ; l'association d'une composante superficielle et sous-cutanée aboutit à une lésion dite mixte.

Adresse e-mail : dominique.hamel-teillac@nck.aphp.fr (D. Hamel-Teillac).

Ces lésions sont de taille variable allant de quelques mm à plusieurs cm ; leur localisation touche dans plus de la moitié des cas l'extrémité cervicocéphalique. La topographie des hémangiomes suggère leur développement à partir de segments de la crête neurale [4]. L'évolution spontanée est le plus souvent favorable, régressive, ne laissant aucune séquelle ou parfois une peau vaguement fripée à la limite de la visibilité. Les conseils à donner aux parents sont surtout la patience, l'abstention et l'absence de toute intervention médicale.

De façon exceptionnelle, les hémangiomes peuvent avoir des complications :

- du fait de leur volume : lorsque l'hémangiome est très volumineux, il existe un risque d'insuffisance cardiaque par vol vasculaire au profit de l'hémangiome ; cela est exceptionnel mais peut justifier de la mise en route d'un traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque, voire une embolisation ;
- du fait de leur localisation ;
 - les complications oculaires peuvent survenir lorsque l'hémangiome est localisé au niveau palpébral. Dans ce cas, il existe un risque d'amblyopie par vision monoculaire et il est indispensable d'apprécier l'évolutivité de l'angiome, son retentissement sur la vision et une éventuelle pression sur le globe. Un avis ophtalmologique est indispensable. En cas d'angiome stable ne retentissant pas sur la vision, une surveillance avec rééducation visuelle est possible, tandis que lorsqu'existe un retentissement sur la vision, une corticothérapie par voie générale à 2 à 3 mg/kg par jour sera mise en place. Les injections intralésionnelles de corticoïdes sont dangereuses. L'exérèse chirurgicale des hémangiomes palpébraux doit être réservée à des cas d'exception car il s'agit de techniques chirurgicales difficiles et pouvant laisser des séquelles (mal occlusion palpébrale...) ;
 - les hémangiomes en barbe s'accompagnent d'un risque de localisation laryngée. Il s'agit de lésions angiomateuses souvent très télangiectasiques allant d'une oreille à l'autre en passant par le menton, la partie sous-mentale, la face antérieure du cou, voire la région présternale. La lèvre inférieure peut être également atteinte ainsi que la gencive inférieure médiane et/ou le bout de la langue. Lorsqu'un nourrisson présente un hémangiome « en barbe », un avis ORL est important afin de savoir s'il existe ou non une localisation laryngée. Il n'y a pas d'attitude pratique évidente mais en cas de dyspnée ou de stridor, la mise sous corticothérapie par voie générale s'impose et il faudra diminuer très lentement ce traitement ;
 - le syndrome PHACE(S) est un acronyme permettant d'individualiser une association comportant des anomalies de la fosse postérieure à un hémangiome étendu du visage, les anomalies des artères cervicales, une coarctation de l'aorte, les anomalies oculaires (*Eyes*), et éventuellement des anomalies sternales [5,6]. Cette entité est exceptionnelle mais on doit l'évoquer devant un hémangiome

extrêmement étendu hémifacial du nourrisson ; il faudra dans ce cas rechercher des anomalies de la fosse postérieure à type de syndrome de Dandy-Walker par une IRM, et l'examen ophtalmologique doit être systématique. L'auscultation des artères cervicales, vertébrales et carotidiennes sera également systématique de même qu'une échographie cardiaque permettant de dépister une éventuelle coarctation ;

- en raison de leur ulcération : c'est une complication qui survient environ dans 14 % des cas [7]). Elle touche le plus souvent les hémangiomes en localisation périnéale (rôle de la macération sous les couches). Elle survient dans les premiers mois de vie, c'est-à-dire au moment où les hémangiomes sont en pleine phase d'évolutivité ; le problème majeur est la douleur quasi constante. La prise en charge est difficile : antalgiques systématiques, pansements hydrocolloïdes, lorsque cela est possible (ce qui n'est pas le cas en péri-orificiel), antiseptie, laser, exérèse chirurgicale...
- à part, l'exceptionnelle hémangiomatose néonatale diffuse : elle se caractérise par l'efflorescence d'hémangiomes punctiformes, de toute petite taille, dans les premières semaines de vie. Le risque est l'existence de localisations viscérales, en particulier hépatique, pouvant réaliser un shunt ou une spoliation sanguine à l'origine d'une insuffisance cardiaque qu'il faudra traiter symptomatiquement. Des localisations pulmonaire, cérébrale, du grêle... sont également possibles.

1.3. Les hémangiomes congénitaux (HC)

Ce terme apparaît pour la première fois en 1996 [8] et décrit initialement une lésion vasculaire « tumorale » congénitale, de grande taille, pleinement développée à la naissance, de régression spontanée très rapide en 1 an (voire moins). En 2001, est introduite la différence entre RICH (*rapid involuting congenital hemangiomas*), et NICH (*non involuting congenital hemangiomas*). Différentes publications proposent des différences histologiques, radiologiques entre ces 2 types d'HC ; la seule constante actuelle semble être le caractère GLUT1 négatif de ces tumeurs. Histologiquement, il existe de nombreux lobules de structures vasculaires variables : lymphatiques, lacs veineux, ... L'aspect échographique des RICH et des NICH est assez semblable montrant une masse hypoéchogène, traversée par des vaisseaux à flux rapide et de gros lacs vasculaires. Le diagnostic d'HC peut être fait en anténatal [9].

Cliniquement, les RICH sont plus volontiers des tumeurs vasculaires de grosse taille (5 cm ou plus), violet ou rouge vif, non soufflant, plus ou moins dépressibles, avec un centre « en jaune d'œuf », c'est-à-dire différent de la couleur et de l'aspect périphérique : le centre peut être croûteux, ulcéré, télangiectasique... Cette lésion, unique siège préférentiellement au niveau de la tête (nuque) ou sur un membre. Les NICH seraient plus aplatis, télangiectasiques, moins tumoraux et siègeraient plus volontiers sur les membres ou les mandibules.

1.4. Les autres tumeurs vasculaires

D'individualisation plus récente, ce groupe reste encore à préciser. Histologiquement, il comporte les angiomes en touffe et les hémangioendothéliomes kaposiformes et probablement d'autres lésions. C'est dans ce cadre que peut survenir un syndrome de Kasabach-Merritt qui réalise une augmentation brutale de volume d'une tumeur vasculaire préexistante, avec thrombopénie, fibrinopénie et donc CIVD. La prise en charge de ce syndrome est extrêmement difficile et fait appel à des médicaments de type corticothérapie par voie générale à 3 mg/kg par jour, vincristine, interféron ; des embolisations électives ont également fait la preuve de leur efficacité. On peut adjoindre des associations anti-agrégantes plaquettaires : ticlopidine, aspirine à la dose de 10 à 20 mg/kg jour, cryoprécipités, pentoxifylline, héparines de bas poids moléculaire.

2. Malformations vasculaires

Ce chapitre englobe de très nombreuses malformations qui ont toutes comme caractéristiques d'être présentes à la naissance, de persister toute la vie. Le sex-ratio est ici équilibré. Elles peuvent rester longtemps quiescentes et augmenter de taille ou se compliquer ultérieurement.

2.1. Dysplasies vasculaires à flux lent

Il s'agit de lésions le plus souvent peu ou pas évolutives au cours de la vie :

- les angiomes plans réalisent des « taches » présentes dès la naissance, maculeuses, roses pâles ou plus foncées, qui peuvent s'accroître en couleur au cours de la vie. Le préjudice n'est le plus souvent qu'esthétique et, dans ce cas, les parents demandent souvent un traitement par laser. Le laser est un traitement douloureux, dont l'efficacité est aléatoire, qui justifie plusieurs séances (4 à 5 à raison de 1 séance tous les 2 mois). Ainsi en dehors d'angiomes extrêmement affichants, nous proposons d'attendre que l'enfant ait lui-même une demande. Les angiomes plans situés dans le territoire trigéminal supérieur ont un risque associatif avec une angiomatose méningée et une atteinte oculaire dans le cadre d'un syndrome de Sturge-Weber. Lorsqu'un enfant naît avec un angiome dans ce territoire, un examen ophtalmologique précoce doit être réalisé, ainsi qu'une IRM vers l'âge de 10 mois .
- les lymphangiomes représentent 6 % des tumeurs bénignes de l'enfant et 5 % des malformations vasculaires [10]. On différencie les lymphangiomes microkystiques et macrokystiques, des lymphangiodysplasies qui peuvent être pluritissulaires. Le diagnostic prénatal est possible. Les lymphangiomes macrokystiques sont les mieux connus. Il s'agit d'une lésion à type de tuméfaction présente soit dès la naissance, soit dans les premières années de vie (80 % sont présentes à l'âge de 2 ans). La lésion peut se révéler soit sous forme d'une tuméfaction asymptomatique, soit au cours

d'une poussée inflammatoire. Les examens complémentaires sont l'échographie, le scanner et l'IRM. La ponction sous échographie permet de confirmer le diagnostic, et éventuellement d'effectuer un geste de sclérose interventionnelle. Du fait des possibilités de régression spontanée, un traitement n'est pas toujours indispensable. Les poussées inflammatoires doivent être traitées par antibiothérapie par voie générale (macrolides) associée à une corticothérapie par voie générale à 0,75 mg/kg par jour pendant 10 jours. On peut proposer également des résections chirurgicales lorsque la lésion est très bien localisée ou des injections intralésionnelles de produits sclérosants (alcool, ethibloc...);

- les malformations veineuses sont présentes dès la naissance, bleues, dépressibles. Elles augmentent lors de l'hyperpression veineuse et peuvent être le siège de calcifications et de thromboses. En cas de douleurs, il est possible de proposer un traitement par acide acétyl salicylique quelques jours. Le traitement est le plus souvent très difficile et fait appel essentiellement à la sclérothérapie.

2.2. Dysplasies vasculaires à flux rapide

Ce sont essentiellement les malformations artérioveineuses. Elles sont souvent présentes dès la naissance sous forme de macules angiomateuses ou peuvent passer inaperçues. Elles sont révélées lors d'un traumatisme, de poussées hormonales... Elles passent du stade quiescent à une lésion rouge, chaude, siège d'un thrill, parfois battantes et à l'auscultation soufflante. Des douleurs et des hémorragies peuvent survenir aux stades suivants, faisant toute la gravité de ces lésions. Leur prise en charge en est extrêmement difficile et non codifiée ; une exploration par angioscanner est indispensable et permet parfois de visualiser des pédicules artériels parfois accessibles à une embolisation. Des interventions chirurgicales « carcinologiques » peuvent aider à diminuer le risque de récurrence.

2.3. Dysplasies vasculaires complexes

Elles sont extrêmement nombreuses, et peuvent être capillaro-veineuses, lymphatiques, artériolaires..., s'accompagner d'un gigantisme ou d'une hypotrophie d'un membre. Des atteintes pluritissulaires touchant la graisse, les os, sont également possibles et de prise en charge extrêmement difficile.

Références

- [1] Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983;18:894–900.
- [2] North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001;137:559–70.
- [3] Hamel-Teillac D. Angiomes et dysplasies tissulaires majeures. Conceptions pathogéniques actuelles et prise en charge. *Arch Pediatr* 1999;6 (Suppl2):299–302.
- [4] Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, et al. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006;117:698–703.

- [5] Frieden IJ, Reese V, Cohe D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996;132:307–11.
- [6] Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, et al. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001;139:117–23.
- [7] Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Derm* 2001;44:661–72.
- [8] Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr* 1996;128:329–35.
- [9] Hamel-Teillac D, Sonigo P, Pruskowski A, et al. Hémangiomes congénitaux : diagnostic anténatal. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:3S146.
- [10] Cauro F, Hamel-Teillac D, Chigot V, et al. Lymphangiomes kystiques de l'enfant : 17 observations. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:3S16.

Reproduction interdite

Table ronde : Angiomes et angiodyplasies (SCP)

Angiomes : indications thérapeutiques

Angiomas: therapeutic indications

G. Lorette

Service de dermatologie, CHU Trousseau, avenue République-Chambray, 37044 Tours cedex 01, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Hémangiome ; Malformation artérioveineuse ; Angiome plan ; Lymphangiome

Keywords: Hemangioma; Arteriovenous malformations; Port-wine stain; Lymphangioma; Child

Les hémangiomes ne nécessitent dans la majorité des cas aucune thérapeutique particulière. Pour les autres angiomes, les indications thérapeutiques sont guidées par des explorations complémentaires et succèdent souvent à une discussion multidisciplinaire.

1. Hémangiomes

La plupart des hémangiomes régressent spontanément. Il faut donc simplement rassurer les parents et attendre la régression spontanée. Cependant, il y a quelques exceptions à cette bénignité évolutive.

1.1. Hémangiomes situés près des orifices

Près de l'œil ou de la cavité orbitaire, l'hémangiome en masquant une partie du champ visuel peut être responsable d'une cécité ou de troubles ultérieurs de la vision. Un traitement chirurgical peut être nécessaire pour les angiomes des paupières. Dans les autres cas, une corticothérapie générale est requise. On utilise la prednisone ou la prednisolone à 2 ou 3 mg/kg ou un autre corticoïde aux doses équivalentes. Cette corticothérapie générale n'est pas sans danger : risque de cardiomyopathie hypertrophique [1] ou d'infection en particulier. Une échographie cardiaque doit être effectuée avant de débiter la corticothérapie générale et ensuite une surveillance de la ten-

sion artérielle, puis de nouvelles échographies cardiaques si nécessaire. Toute augmentation de la pression artérielle doit faire pratiquer une échographie de contrôle. Une corticothérapie locale par injection a parfois été tentée, elle n'est pas sans danger. À ce niveau, ce traitement n'est pas sans risque et ne doit être effectué que par des équipes ayant une pratique fréquente.

Un angiome du conduit auditif externe peut être responsable d'otites à répétitions de même un angiome narinaire peut être responsable de rhinites infectieuses ou d'une déformation du nez.

Un angiome anal n'a habituellement aucune conséquence sur la défécation et ne nécessite pas une prise en charge particulière.

Un angiome sous-glottique peut être responsable d'une asphyxie, en particulier à l'occasion d'une infection respiratoire concomitante : le traitement consiste en une corticothérapie générale en urgence suivie d'une exérèse de l'angiome avec greffe cartilagineuse pour éviter une récurrence. Ces angiomes sous-glottiques peuvent être associés à d'autres malformations dans le cadre du syndrome Phaces [2].

Les hémangiomes congénitaux de type RICH (Resolutive Infantile Congenital Hemangioma) sont parfois difficiles à séparer de tumeurs malignes infantiles, en particulier de sarcomes : au moindre doute, une biopsie chirurgicale doit être effectuée.

Les hémangiomes du visage ont un potentiel de régression bien moindre que les hémangiomes du reste du corps, en particulier sur le nez, les joues ou sur la lèvre : un traitement chi-

Adresse e-mail : lorette@med.univ-tours.fr (G. Lorette).

rurgical doit être discuté plus précocement et souvent mis en œuvre avant la scolarisation.

Les hémangiomes peuvent s'ulcérer : cela est responsable de douleurs très intenses. Le laser à colorant pulsé a là une bonne indication permettant de supprimer rapidement les douleurs. En cas d'ulcération, il en résultera une cicatrice définitive.

Des angiomes de petite taille, hémisphériques peuvent être observés en plus ou moins grand nombre (angiomes miliaires). Quel que soit le nombre, il faut chercher des angiomes hépatiques associés. Ceux-ci sont en général bien supportés et vont disparaître en quelques mois. Dans de rares cas, ils peuvent entraîner une insuffisance cardiaque : dans ces cas en plus du traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque, on va discuter une corticothérapie générale, voire une embolisation ou une chirurgie des angiomes hépatiques dans les cas extrêmes.

1.2. Hémangiomes extensifs ou nécrotiques

C'est heureusement une éventualité rare. Cela concerne surtout le visage. La corticothérapie générale permet parfois de bloquer le processus, dans d'autres cas on essaie souvent différents traitements généraux plus ou moins dangereux, avec des succès variables. Si les phénomènes destructifs peuvent être bloqués, une chirurgie reconstructive est nécessaire.

2. Malformations vasculaires

2.1. Malformation capillaire (angiome plan)

Les angiomes plans n'ont pas de tendance naturelle à disparaître spontanément. Le laser à colorant pulsé a là une bonne indication. L'efficacité est fonction de la profondeur des vaisseaux capillaires malformés. Les effets du traitement ne sont pas visibles immédiatement mais après quelques semaines. Les traitements sont répétés tant que l'angiome pâlit d'une séance à l'autre. Quand il s'agit d'angiomes du visage, le traitement peut être mis en œuvre la première année sous anesthésie générale. Quand les angiomes siègent sur des zones couvertes et sont donc moins affichants, le traitement peut être réalisé à partir de l'âge de 7–8 ans sous anesthésie locale.

Les angiomes plans peuvent être associés à différentes anomalies.

- angiomes plans, varices et hypertrophie d'un membre : il s'agit du syndrome de Klippel-Trénaunay. La différence de longueur des membres inférieurs peut être compensée par une talonnette jusqu'à environ 2 cm. Si la différence est plus importante ou s'il existe une hypertrophie localisée par exemple une hypertrophie notable d'un orteil, un geste chirurgical sur les cartilages de conjugaison est nécessaire avant la puberté. Pour ce qui concerne les malformations veineuses associées, il est nécessaire de réaliser un bilan vasculaire très précis. Le traitement est effectué en fonction

des résultats de ces explorations vasculaires : rarement dans la petite enfance ;

- un angiome plan du visage sur le territoire de la première branche du nerf trijumeau peut être associé à un glaucome congénital et à des malformations vasculaires cérébrales (syndrome de Sturge-Weber-Krabbe [3]). Il faut rechercher précocement l'apparition de convulsions. Si les convulsions sont avérées et confirmées par l'électroencéphalogramme il est nécessaire de mettre en œuvre un traitement anticonvulsivant souvent à des doses importantes. S'il n'existe pas de convulsions, nous ne conseillons pas un traitement anticonvulsivant préventif. En revanche, il faudra apprendre aux parents à dépister rapidement des convulsions. Afin d'éviter un état de mal convulsif, on peut leur prescrire du Valium® à injecter en intrarectal à la demande. Un examen ophtalmologique doit être réalisé et un glaucome congénital doit être traité chirurgicalement. Un angiome de la pie-mère n'existe en principe que s'il y a un angiome étendu du territoire de la première branche du trijumeau avec une atteinte complète de la paupière supérieure. En revanche, une telle atteinte n'est pas synonyme d'angiome pial associé. Un glaucome peut exister aussi en cas d'atteinte du territoire de la deuxième branche du trijumeau ;
- un angiome plan situé dans un autre territoire, en particulier un angiome plan métamérique du tronc peut correspondre à un angiome rachidien : il n'y a pas de mesure thérapeutique préventive particulière. Il s'agit d'une éventualité très exceptionnelle ;
- les télangiectasies peuvent être isolées comme l'angiome stellaire ou diffuses répondant alors de façon inconstante à un traitement par laser à colorant pulsé. Quand elles sont le marqueur d'une maladie diffuse (Rendu-Osler, ataxie-télangiectasie) une prise en charge spécialisée, multidisciplinaire est nécessaire.

2.2. Malformations veineuses

Il n'y a pas d'urgence. En cas d'angiome veineux d'un membre, le premier traitement à effectuer est la compression élastique souvent difficile à faire accepter chez l'enfant et dans cette indication. Des phénomènes de thrombose se produisent fréquemment dans ces angiomes, un traitement local par anti-inflammatoires est suffisant sauf dans les cas les plus graves où un traitement au long cours par anticoagulant est nécessaire. Un traitement par injection sclérosante dans les vaisseaux pathologiques peut être réalisé. Une visualisation complète de l'angiome est un préalable, cela fait appel à une IRM et une phlébographie. La phlébographie est souvent réalisée dans le même temps que la technique de sclérose qui relève de la radiologie interventionnelle. Un traitement chirurgical des veines pathologiques est parfois requis.

La *cutis marmorata telangiectatica* associe des lésions livédoïdes congénitales et des anomalies variées cutanées ou extracutanées. Une partie ou la totalité de l'angiome réticulé disparaît spontanément. Pour les lésions résiduelles un traitement

par laser à colorant pulsé mérite d'être essayé, mais des résultats favorables sont inconstants.

2.3. Angiomes artérioveineux

Un traitement est retardé au maximum, car il peut entraîner une poussée évolutive qui sera difficile à contrôler. Si l'angiome devient extensif, on peut proposer une embolisation ou une technique de sclérose suivies ou non de chirurgie.

En cas d'angiome artérioveineux distal avec malformation artérioveineuse sous-jacente est constitué le syndrome de Stewart-Bluefarb. Cet angiome peut devenir douloureux, extensif, surinfecté et nécessiter une amputation partielle du membre.

Le Blue Rubber Bleb Naevus est constitué de petits angiomes bleutés, élastiques, cutanés et d'angiomes du même type dans le tractus digestif. Les angiomes digestifs sont responsables de saignements. Dans ce cas, les angiomes digestifs peuvent être traités par laser CO₂ parfois une colectomie partielle, voire totale est nécessaire.

Des cas très exceptionnels d'angiomes artérioveineux avec extension intracérébrale existent (syndrome de Bonnet-Blanc-Dechaume) : le pronostic est très mauvais, il n'y a malheureusement pas de thérapeutique efficace.

3. Angiomes atypiques

Il existe dans un certain nombre de cas des angiomes qui échappent aux classifications, en particulier sur le cuir chevelu. Ces angiomes peuvent se surinfecter ou saigner abondamment. Un geste chirurgical doit être réalisé rapidement malgré le tableau parfois très inquiétant.

Les angiomes en touffe ont une présentation clinique particulière. Ils peuvent survenir à tout âge. Ils n'ont pas de ten-

dance à la régression. Le laser à colorant pulsé est inefficace. L'abstention thérapeutique est habituelle, en cas de gêne importante la chirurgie peut être discutée.

Les angiomes avec consommation de plaquettes par coagulation intravasculaire localisée (syndrome de Kasabach-Merritt) correspondent à des entités histologiques particulières. Devant un tableau inquiétant, on est amené à essayer différents traitements jusqu'au moment où l'un d'eux, par exemple la compression élastique, se révèle efficace.

4. Malformations lymphatiques

Les lymphangiomes superficiels formés de petites vésicules peuvent être traités par laser CO₂. Les récurrences sont fréquentes. Les lymphangiomes kystiques profonds [4] peuvent gêner en raison de leur volume avec ou sans compression des organes voisins ou des épisodes infectieux à répétition qui surviennent. Une embolisation ou un geste chirurgical est nécessaire.

Dans de rares cas, des lymphangiomes très extensifs sont au-delà de toute ressource thérapeutique.

Références

- [1] Some Nina K, Lorette G, Chantepie A, et al. Cardiomyopathie hypertrophique après corticothérapie orale pour un angiome palpébral. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:263–5.
- [2] Vaillant L, Lorette G, Chantepie A, et al. Multiple cutaneous hemangiomas and coarctation of the aorta with right aortic arch. *Pediatrics* 1988;81:707–10.
- [3] Lorette G, Piram M, Herbreteau D, et al. Syndrome de Sturge-Weber-Krabbe (ou angiomatose encéphalotrigémينية). *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:405–6.
- [4] Wierzbicka E, Herbreteau D, Robert M, et al. Lymphangiomes kystiques. *Ann Dermatol Venereol* 2006;133:597–601.

Table ronde : Angiomes et angiodyplasies (SCP)

Indications et limites des techniques d'embolisation dans les malformations vasculaires pédiatriques

Pediatric vascular malformations: embolization

D. Herbreteau

Service de neuroradiologie, CHU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 09, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Angiomes ; Malformations vasculaires

Keywords : Angiomas; Vascular malformations

1. Embolisation et/ou sclérothérapie : généralités

1.1. Embolisation

L'embolisation est le largage dans un vaisseau, de divers matériaux (colle, particule, spire, microballonnet...) après cathétérisme sélectif par voie percutanée incluant l'embolisation artérielle, l'embolisation par ponction directe et l'embolisation veineuse.

L'embolisation est le plus souvent réalisée après cathétérisme d'une artère, à l'aide d'une sonde (ou cathéter) introduite classiquement par voie artérielle fémorale ou parfois après ponction directe au-delà de l'obstacle gênant la progression du cathéter (ligature chirurgicale, artère dysplasique ou remaniée). Les malformations veineuses ou lymphatiques ne sont pas embolisables par voie artérielle, car les embolies se bloquent dans le lit capillaire. La ponction directe permet alors d'atteindre une dysplasie veineuse, un kyste lymphatique, une fistule artérioveineuse ou un lit vasculaire tumoral et d'injecter in situ le produit d'embolisation. Les embolies utilisés sont alors le plus souvent liquides.

Un embolie se bloque à un endroit donné du vaisseau. La dévascularisation obtenue dépend essentiellement de sa taille, la durée de l'occlusion dépend de la nature du produit de

l'embolisation : résorbable (caillot autologue et gélatine animale), semi-résorbable (particule) et non résorbable (spires, ballons et liquide).

1.2. Agents liquides

Les agents liquides d'utilisation délicate sont réservés à des cas particuliers. Les cyanoacrylates sont des colles biologiques qui polymérisent au contact de toute substance ionique (sang, sérum physiologique) et entraînent une occlusion permanente. *L'éthibloc* est un puissant agent sclérosant : le protéinates de maïs se résorbe en quelques semaines et ce contact prolongé explique les capacités sclérosantes retardées du produit, l'alcool absolu rajouté lui confère son pouvoir sclérosant immédiat et le lipiodol lui assure sa radio-opacité. L'alcool absolu détruit l'endothélium vasculaire. Le maximum d'effet est obtenu par la stagnation du produit en modifiant le flux artériel et/ou veineux. La thrombose est retardée de quelques minutes. Le *gel d'alcool* allie la viscosité d'un gel à la puissance de l'alcool. Les agents sclérosants plus classiques, comme le polidocanol, ont un effet sclérosant moins puissant, donc moins dangereux et moins douloureux.

À la frontière commune entre l'embolisation et la sclérothérapie, le même terme est utilisé pour injecter ou déposer par voie percutanée un agent, le plus souvent liquide et avec une activité sclérosante. Dans la pratique, ces produits liquides sont injectés sous contrôle scopique ou parfois échographique.

Adresse e-mail : herbreteau@med.univ-tours.fr (D. Herbreteau).

2. Place de l'embolisation

2.1. Malformations vasculaires capillaires

Le préjudice est essentiellement esthétique et relève du laser. L'embolisation n'a pas d'indication, exceptionnellement des télangiectasies en relief résistantes au laser et responsables de saignements sont sclérosées à l'aide de polidocanol injecté par ponction à l'aiguille 30/100°. Cette technique est plus couramment utilisée pour les télangiectasies faciales du syndrome de Rendu-Osler.

2.2. Malformations vasculaires veineuses

- Les formes cutanées bénéficient de l'injection sclérosante en ambulatoire après une anesthésie locale de contact. En fonction de l'extension superficielle de 0,5 à plus de 8 cc de polidocanol sont injectés. L'injection de quelques bulles d'air avant le sclérosant montre le remplissage et la diffusion dans la malformation veineuse. L'émulsion du polidocanol augmente aussi son temps de contact. L'apparition de douleurs signe l'injection extravasculaire du polidocanol et implique de modifier la position de l'aiguille. Sous anesthésie générale, ce signal d'extravasation n'existe pas, l'injection se poursuit et entraîne des nécroses, le plus souvent localisées, ou des neurolyses.

Les poches sont décolorées progressivement et une réaction inflammatoire apparaît, responsable d'un gonflement pendant 2 à 5 jours. Ensuite, les poches sclérosées disparaissent en 3 semaines en pâlisant. Deux à 3 procédures sont nécessaires pour les malformations étendues.

- Les formes sous-cutanées, musculaires et osseuses de volume moyen (5 cm³), répondent mieux à l'éthibloc. L'injection est douloureuse et s'effectue sous analgésie ou anesthésie générale. Le patient hospitalisé pendant 24 heures reçoit des antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens pendant 5 jours et héparine de bas poids moléculaire en fonction de l'importance du drainage veineux. Une fébricule est fréquente. La viscosité de l'éthibloc permet un meilleur contrôle du drainage veineux et évite sa contamination. Le mélange éthibloc et alcool absolu a l'immense avantage de ne jamais entraîner de lésions neurologiques périphériques contrairement à l'alcool absolu et au polidocanol. En cas de drainage veineux important les phlébites sont rares et prévenues par l'injection d'héparine de bas poids moléculaire. Dans 10 % des cas, principalement dans les formes superficielles, se forme un nodule inflammatoire avec évacuation lente d'un produit jaunâtre aseptique correspondant à l'éthibloc. Les localisations osseuses des membres correspondent aux kystes anévrismaux qui soufflent et fragilisent les os. La consolidation est obtenue après 1 à 2 procédures d'injection in situ d'éthibloc dont la réaction inflammatoire détruit les poches et facilite l'ostéogenèse. Les malformations musculaires avec extension synoviale ne représentent pas une contre-indication à l'embolisation, mais en l'absence de

résultats il ne faut pas entraver la chirurgie surtout s'il existe une destruction progressive de l'articulation.

Toutes ces formes de volume moyen nécessitent en moyenne 3 embolisations pour réduire suffisamment le nombre de poches et améliorer la gêne fonctionnelle. Les procédures suivantes ne sont alors effectuées qu'en cas de récurrences de la symptomatologie. L'absence d'amélioration clinique au bout de 3 procédures entraîne la réalisation d'une IRM qui apprécie le volume des poches sclérosées par la disparition de l'hypersignal sur les séquences pondérées en T2. L'amélioration IRM n'est pas systématiquement corrélée à une amélioration clinique, mais encourage à poursuivre le traitement. En cas d'absence d'amélioration clinique et IRM, il faut changer le produit sclérosant et utiliser un produit plus puissant comme l'alcool absolu ou proposer un geste d'exérèse chirurgicale. Pour les localisations faciales, il faut rétablir une harmonie faciale. L'hémostase est plus difficile (pas de garrot utilisable !) expliquant l'intérêt d'assécher les poches avant l'intervention d'un chirurgien plasticien pédiatrique connaissant bien les difficultés des malformations vasculaires. La prise en charge thérapeutique débute précocement dès que le retentissement fonctionnel, esthétique ou psychologique devient patent.

- Les formes volumineuses envahissant toute une loge musculaire ou tout un membre, ne relèvent que de gestes localisés, de sclérose le plus souvent à l'alcool absolu pour faire disparaître une masse gênante et autoriser par exemple le port d'un pantalon. Autant les résultats de l'embolisation ou de la sclérose sont excellents dans les formes de petite taille et de bonne qualité dans les formes modérées (70 % de guérison ou d'amélioration clinique) autant il faut être plus modeste dans ces formes volumineuses. Cependant, des gestes localisés améliorent la vie courante et sont une aide au soutien psychologique. Des résultats plus conséquents sont obtenus avec l'injection d'alcool absolu (95°) sous anesthésie générale et de contrôle scopique, mais malheureusement aux dépens de risques importants locaux à type de nécrose ou surtout généraux (œdème pulmonaire lésionnel, asystolie).

2.3. Malformations lymphatiques

Seuls les macrokystes relèvent d'une thérapeutique par embolisation, principalement dans les localisations cervicofaciales, sus-claviculaire ou axillaire. Les localisations des membres inférieurs sont souvent diffuses avec une infiltration des différents tissus. Dans les formes diffuses avec macrokystes associés, l'embolisation casse le cercle vicieux de surinfections répétées entraînant une augmentation de la malformation elle-même responsable de surinfection. Les macrokystes source d'abcédation sont traités par injection d'éthibloc ou souvent d'alcool absolu, qui évite les inflammations trop prolongées et diffuse mieux dans les canalicules lymphatiques de drainage.

La technique d'embolisation est légèrement différente de l'embolisation des malformations veineuses. Après évacuation par ponction percutanée de la lymphé, qui est adressée en cyto-

logie (recherche d'un panachage lymphocytaire) les kystes sont opacifiés en injectant du produit de contraste. La quantité de sclérosant (éthibloc, alcool absolu parfois polidocanol) dépend du volume du kyste et de la quantité de lymphes retirée. Le patient sort de l'hôpital 24 à 48 heures après le geste. Un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien et antalgique est prescrit pendant 5 jours. Les réactions fébriles jusqu'à 39 °C sont fréquentes. Les complications sont rares et bénignes sauf pour l'alcool absolu. L'éthibloc entraîne dans plus de 1/3 des cas des nodules inflammatoires. L'aspect définitif est apprécié à 6 mois et 1 an, une nouvelle sclérose est alors parfois envisagée.

Les microkystes sont trop petits pour être ponctionnés, mais ceux cutanés sont sclérosables.

2.4. Malformations artérioveineuses

Il est extrêmement important de différencier la fistule artérioveineuse congénitale ou acquise (traumatique, iatrogène) des fistules artérioveineuses congénitales. La fistule artérioveineuse correspond à une communication large entre une ou des artères et une veine. Les fistules artérioveineuses souvent multiples forment des shunts de petite taille diffus correspondant à un nidus se drainant par une ou plusieurs veines. La fistule artérioveineuse est guérie par un traitement bien conduit chirurgical ou par embolisation alors que la malformation artérioveineuse avec nidus est de traitement beaucoup plus complexe, d'évolution capricieuse et imprévisible. Les 2 formes angioarchitecturales sont souvent associées et le but de l'embolisation est d'occlure préférentiellement ces fistules en laissant l'hypervascularisation périphérique sans shunt.

La fermeture élective des shunts, soit par voie endovasculaire, soit par ponction directe après repérage artériographique ou doppler, utilise les matériaux d'embolisation liquide définitifs pour les petits shunts. Pour les fistules volumineuses, l'occlusion est effectuée à l'aide de ballonnets largables ou de spires métalliques. Les modifications hémodynamiques par compression manuelle ou anneaux métalliques sont souvent employées pour maintenir et augmenter l'effet des embolisations.

Les indications sont extrêmement prudentes, car tout acte agressif (traumatisme chirurgical, embolisation) est susceptible

d'enclencher une flambée angiomateuse, d'où la réticence à traiter les malformations artérioveineuses non évolutives. Une fois de plus, le but à atteindre est fonction de l'extension de la malformation. Pour une malformation volumineuse, le but est de diminuer le débit vasculaire responsable d'une insuffisance cardiaque, il faut alors traiter les fistules les plus volumineuses. Une extension métamérique médullaire nécessite un bilan artériographique avec éventuellement une embolisation. Un drainage veineux empruntant un fût diaphysaire peut fragiliser l'os qui sera consolidé par dévascularisation des shunts et injection de ciment dans la diaphyse. Les malformations artérioveineuses des extrémités avec retentissement cutané sont de mauvais pronostic et leur évolution est retardée par des dévascularisations ciblées endovasculaires ou percutanées.

En cas d'exérèse chirurgicale, l'embolisation préopératoire facilite le geste chirurgical et ne doit pas intéresser un territoire vasculaire correspondant à un lambeau de recouvrement.

3. Conclusion

L'embolisation par ponction percutanée directement des malformations veineuses ou lymphatiques, et aussi par cathétérisme endovasculaire des malformations artérioveineuses est un élément incontournable de la prise en charge des malformations vasculaires. L'indication est fonction de la prise en charge adaptée à chaque patient : mesures d'hygiène de vie, traitement médicamenteux, embolisation ou sclérose, chirurgie, surveillance, soutien psychologique. L'objectif à obtenir n'est pas le même en fonction de la localisation, de l'extension et du type de la malformation. Une malformation veineuse de volume petit ou modéré peut espérer une guérison ou une très nette amélioration fonctionnelle et esthétique. Dans les malformations volumineuses, le but est de soulager par des traitements ciblés. Il en est de même des volumineuses malformations lymphatiques. Pour les malformations artérioveineuses, seules les fistules artérioveineuses sont traitables définitivement. Les malformations artérioveineuses ont des évolutions retardées ou stabilisées. Dans les formes volumineuses, l'embolisation essaye de pallier les conséquences immédiates de l'évolution de la maladie.

Une prise en charge collégiale est indispensable pour les malformations vasculaires volumineuses.

Table ronde : L'enfant à risque de stérilité (SFEDP, GGP, SFCE)

Les troubles de la fertilité dans les affections endocriniennes

Fertility disorders in endocrinopathies

C. Pienkowski*, F. Lamiche-Lorenzini, A. Cartault, J. Fazal, E. Feigerlovà, F. Lesourd, M. Tauber

Unité d'endocrinologie, de génétique, de pathologie osseuse et de gynécologie médicale, hôpital des enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 30059 Toulouse cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Syndrome de Turner ; Ovaires polykystiques ; Hyperplasie virilisante des surrénales ; Fertilité

Keywords: Turner syndrome; Polycystic ovary syndrome; Adrenal hyperplasia, congenital; Fertility

De nombreuses affections endocriniennes touchent la fonction ovarienne avec un retentissement plus ou moins important sur la fertilité ultérieure des patientes. Trois affections chroniques, de sévérité variable : le syndrome de Turner, le syndrome des ovaires polykystiques, l'hyperplasie virilisante des surrénales nécessitent plus particulièrement un suivi à l'âge adulte. Ces affections diagnostiquées et traitées depuis la petite enfance doivent être comprises, acceptées et gérées par l'adolescente et la jeune adulte car leur surveillance est indispensable. La structuration du passage adolescente-adulte est primordiale et conditionne l'évolution ultérieure. Elle s'étale sur plusieurs années. Nous avons créé depuis 2003 une consultation multidisciplinaire de transition où les patientes sont vues en consultation avec leurs parents, puis seules ou avec leur conjoint. Ce qui permet :

- de leur expliquer leur affection étape après étape en fonction de leur questionnement ;
- de leur proposer des calendriers de suivi médical grâce à un carnet de suivi ;
- de dépister et de prévenir les complications potentielles.

1. Syndrome de Turner (ST)

C'est une affection qui expose à des complications à l'âge adulte et outre le désir de procréation, il est nécessaire de pour-

suivre la prise en charge pluridisciplinaire. Actuellement, toutes les patientes turnériennes sont traitées par hormone de croissance (GH) et pour plus de 80 % d'entre elles la puberté est induite [1].

1.1. Étape 1 : à partir de 11–12 ans

C'est au moment du passage en collège que les jeunes patientes se rendent compte du décalage physique qu'elles présentent et de cet impubérisme qu'elles doivent gérer au quotidien. C'est à ce moment-là que le pédiatre doit expliquer simplement quelle en est la cause (l'insuffisance ovarienne par dysgénésie gonadique), donner quelques clés pour gérer ce mal-être en les valorisant, et expliquer quand et comment va se dérouler le traitement. À cette étape, une prise en charge psychologique est souvent nécessaire.

1.2. Étape 2 : le début du traitement

Le démarrage du traitement pubertaire est fonction de la croissance, dans l'idéal vers 1m42-1m45. Il faut insister sur le fait qu'il s'agit d'un traitement substitutif, que les doses d'estrogènes administrées pour « l'induction de la puberté » sont très faibles et que le développement mammaire va donc être très lent. Il est associé au traitement par GH qui est poursuivi à dose efficace afin d'obtenir des taux d'IGF1 entre +1 et +2 DS (700 à 900 ng/ml). Le 17 bêtaestradiol est la molécule de choix utilisée sous différentes formes : comprimés, patch ou gel transdermique. La dose minimale de début varie entre 1/8 à

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pienkowski.c@chu-toulouse.fr (C. Pienkowski).

1/5 de la dose adulte augmentée par paliers sur 2 à 3 ans. Des études de différents schémas thérapeutiques sont encore nécessaires pour optimiser le développement pubertaire et la taille finale. La voie transdermique semble donner de meilleurs résultats sur la taille finale (+2,1 cm) [2]. Certaines équipes utilisent des patchs transdermiques à application uniquement nocturne, avec une dose initiale adaptée selon le poids (0,1 mg/kg) ou sur une longue période de 5 ans [3,4].

1.3. Étape 3 : les premiers cycles

Ils surviennent quand on utilise l'association d'estroprogestatifs 21 à 25 jours par mois. Le traitement par GH est poursuivi jusqu'à l'obtention du dernier cm. La surveillance échographique permet de vérifier que la hauteur utérine est suffisante et qu'il existe une bonne imprégnation estrogénique par mesure de l'endomètre. La réalisation de frottis cervicovaginaux ne se justifie que lorsque l'adolescente a une vie sexuelle.

1.4. Étape 4 : le désir de procréation

La question de la fertilité est abordée dès l'adolescence, lorsque la compréhension de la physiologie de la reproduction est possible. Il faut savoir expliquer que le taux de grossesses spontanées est extrêmement faible dans le ST, avec un taux de fausses couches spontanées et d'anomalies chromosomiques élevé. Une série rétrospective retrouve 31 grossesses naturelles évolutives sur 410 patientes turnériennes suivies à l'âge adulte, ayant toutes une formule caryotypique en mosaïque comportant moins de 1 % de XO [5]. Les possibilités thérapeutiques en Assistance médicale à la procréation (AMP), en particulier les dons d'ovocytes, doivent être évoquées. Cela permettra d'expliquer l'importance d'un suivi correct du traitement substitutif, qui est indispensable pour maintenir une bonne trophicité de l'endomètre. Elles seront en suite précisées lorsque la jeune femme aura un projet parental précis. Elle sera alors reçue avec son compagnon, et informée précisément.

Il est important de noter que la prise en charge du ST ne se résume pas au traitement hormonal substitutif, GH et stéroïdiens, mais comporte également le dépistage et le traitement des complications fréquentes (insuffisance aortique, qui peut contre-indiquer une grossesse, cholestase, hypothyroïdie, maladies auto-immunes, diabète, surdité). La consultation de transition permet à la patiente au seuil de l'âge adulte, de se réapproprier son traitement et sa surveillance médicale. Ce point est extrêmement important pour améliorer l'observance du traitement.

2. Hyperandrogénie fonctionnelle ovarienne

Cette affection débute à l'adolescence, et peut évoluer vers un syndrome des ovaires polykystiques de l'adulte. Elle est une des affections endocriniennes la plus fréquentes touchant entre 5 à 10 % de la population adulte jeune. Les manifestations cliniques à l'adolescence associent à divers degrés un hirsutisme, un trouble du cycle menstruel et/ou une prise de poids qui vont

évoluer insidieusement vers un trouble de l'ovulation et une hypofertilité associés à un syndrome métabolique. Les dosages de la testostérone plasmatique et l'augmentation du volume des ovaires permettent de confirmer l'origine ovarienne de l'hyperandrogénie et de dépister précocement l'insulinorésistance [6]. Ce syndrome métabolique est marqué par une diminution du HDL-cholestérol, éventuellement une hypertriglycémie, une hypertension artérielle et des anomalies de la glycorégulation. Les indications du traitement vont être adaptées aux plaintes de l'adolescente. En effet, selon les cas, l'hirsutisme, l'acné, ou les troubles des règles sont au premier plan. On a recours aux antiandrogènes 10 ou 20 jours par mois, en général associés à de l'estradiol per os ou percutané, ou aux pilules estroprogestatives mini-dosées lorsqu'il existe un désir de contraception. La difficulté est de les sensibiliser aux conséquences métaboliques potentielles ou réelles qui passent par une hygiène de vie, un respect des conseils diététiques et l'activité physique régulière. Certaines équipes proposent d'utiliser dès cette phase des insulinosensibilisants comme la metformine s'il existe une insulinorésistance. Cependant, ces prescriptions se font hors AMM actuellement, et des études plus précises sont nécessaires pour évaluer le bénéfice à long terme. Un suivi de ces jeunes filles est indispensable et notamment l'année après le baccalauréat lorsqu'elles sont étudiantes, qu'elles n'ont souvent plus une alimentation équilibrée et qu'elles ont arrêté toute activité sportive. Pour ce qui concerne la fertilité, les jeunes filles doivent être rassurées. Dans la grande majorité des cas, une grossesse spontanée sera possible, surtout si les ovaires ne sont pas devenus trop dystrophiques (grâce à un traitement approprié). Lorsque l'anovulation persiste, le citrate de clomifène, et, dans certains cas plus sévères, la fécondation in vitro après stimulation multifolliculaire permet d'obtenir des grossesses, avec de bons résultats. Il est cependant utile que les jeunes femmes soient informées pour qu'elles consultent sans attendre en cas d'aménorrhée ou de rechute de l'hyperandrogénie à l'arrêt de la pilule. La stimulation de l'ovulation peut en effet être plus difficile si les microkystes ovariens ont récidivé, sous l'influence d'une anomalie du rapport LH/FSH.

3. Hyperplasie virilisante des surrénales

C'est une affection chronique dépistée à la naissance pour les formes congénitales ou plus tardivement pendant l'enfance ou à l'adolescence. Le déficit en 21 hydroxylase est une maladie monogénique autosomique récessive touchant le cytochrome P450c21. Ce gène est porté sur le bras court du chromosome 6p21.3. La plupart des mutations sont connues avec une bonne corrélation phénotype-génotype. Elles se traduisent par une réduction plus ou moins importante de l'activité enzymatique allant de 0 à 60 %, ce qui explique qu'il n'existe pas de syndrome de perte de sel dans les formes tardives. À l'adolescence, il s'agit de signes de virilisation, ou de troubles de l'ovulation avec signes cliniques d'hyperandrogénie qui révèlent une forme tardive ou un échappement thérapeutique d'une forme congénitale. Le traitement est à base d'hydrocortisone 10 à 20 mg/m² en 3 prises par jour. Pendant la phase pubertaire et surtout au moment des premières règles, les for-

mes congénitales sont très souvent difficiles à équilibrer et on peut avoir recours au traitement par Dectancy[®]. L'adaptation thérapeutique se fait grâce aux dosages de 17 OHP et d'androstènedione [7]. Les taux de 17 OHP doivent se situer entre 300 et 500 ng/dl. D'autres traitements adjuvants sont parfois nécessaires pour lutter contre les signes cliniques d'hirsutisme. En France on a recours à l'acétate de cyprotérone à des doses variant entre 25 à 50 mg par jour, 10 jours par mois en 2^e partie du cycle. Pour certaines patientes très virilisées, on peut proposer 20 jours par mois d'acétate de cyprotérone associé à 2 mg de 17 bêtaestradiol. D'autres antiandrogènes sont employés comme la spironolactone, le kétoconazole ou le flutamide. Pour ce qui concerne la fertilité, le pronostic des formes correctement traitées est bon [8], avec la réserve du retentissement psychocomportemental des formes virilisantes qu'il convient de ne pas sous-estimer à la période pubertaire. En outre, il convient d'informer la patiente de la nécessité de dépister une hétérozygotie chez le père de leur futur enfant.

Comme dans le cas des dystrophies ovariennes polykystiques, les patientes doivent savoir qu'il vaut mieux ne pas trop attendre en cas d'anomalies des cycles à l'arrêt de la contraception. Un suivi endocrinologique annuel est nécessaire pour surveiller le traitement freinateur. Enfin, l'adaptation du traitement par hydrocortisone, en cas de chirurgie, pendant un accouchement, et pendant la grossesse doit faire l'objet d'une éducation spécifique.

4. Conclusion

Lorsqu'une affection chronique apparaissant dans l'enfance est susceptible d'influer sur la fertilité future, il est important de ne pas occulter cette question dans l'information donnée aux parents et au jeune lui-même, et de l'intégrer dans le programme de suivi médical. En effet, la fertilité future se prépare sur le plan somatique (exemple THS permettant un développement optimal de l'utérus dans le syndrome de Turner, traite-

ment précoce de la dystrophie ovarienne pour éviter l'évolution vers des dystrophies ovariennes polykystiques sévères, éviter la virilisation des hyperplasies congénitales des surrénales), mais également sur le plan psychologique, afin que l'observance des traitements soit correcte, et que, dans les cas où une grossesse est contre-indiquée médicalement, un soutien psychologique soit proposé.

La collaboration entre équipes pédiatriques et adultes, et la mise en place de consultations multidisciplinaires, en particulier à la période péripubertaire, facilite cette éducation thérapeutique et cette transition.

Références

- [1] Massa G, Heinrich C, Verlinde S, et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormones does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4168–74.
- [2] Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, et al. Quality of life in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: a population based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1992–7.
- [3] Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Albertson Wilkland K, et al. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3039–44.
- [4] Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, et al. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3241–7.
- [5] Birkebaek NH, Cruger D, Hansen J, et al. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet* 2002;61:35–9.
- [6] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19–25.
- [7] Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776–8.
- [8] Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Classsen-van der Grinten HL, et al. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2005;8:54–66.

Table ronde : L'obésité (GFHGNP, Comité Nutrition)

Conséquences à l'âge adulte de l'obésité de l'enfant

Consequences in adulthood of childhood obesity

P. Tounian

Service de gastroentérologie et nutrition pédiatriques, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 15, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Obésité ; Syndrome métabolique

Keywords: Obesity, complications; Metabolic cardiovascular syndrome; Child

En France, la prévalence du surpoids et de l'obésité infantiles a été multipliée par 4 entre 1960 et 2000, mais depuis quelques années, son augmentation est beaucoup plus lente et tend même actuellement à se stabiliser autour de 15 %. Plus précisément, 10–12 % sont en surpoids, et seulement 3–5 % sont obèses [1]. La surcharge pondérale de l'enfant est donc une pathologie fréquente dont il convient de connaître les complications.

Durant l'enfance, les conséquences somatiques de l'obésité ont rarement une expression clinique, ses principales complications à cet âge étant d'ordre psychosocial. En revanche, ses conséquences à l'âge adulte sont sérieuses, non seulement parce que l'obésité persiste dans la majorité des cas, mais également parce que certaines des complications qui s'expriment cliniquement à l'âge adulte se constituent dès l'enfance.

1. Persistance de l'obésité à l'âge adulte

Plus de la moitié des enfants qui sont obèses à 6 ans et 70 à 80 % de ceux de plus de 10 ans restent obèses à l'âge adulte, alors que 10 % seulement des enfants du même âge et de poids normal le deviennent (Tableau 1). L'obésité a donc d'autant plus de risques de persister à l'âge adulte qu'elle se prolonge durant l'enfance. Ce risque est majoré s'il existe une obésité parentale.

Le nombre croissant d'enfants obèses laisse donc présager une considérable augmentation de la prévalence de l'obésité de l'adulte et de ses complications au cours des prochaines décennies. La surmorbidity associée à l'obésité augmentant parallèlement à la durée d'évolution de la surcharge pondérale, elle sera d'autant plus importante que l'obésité aura débuté dans l'enfance.

Il faut enfin noter que la grande majorité des adultes obèses n'avaient pas de surcharge pondérale pendant l'enfance [3]. Cela signifie que l'augmentation actuelle de la prévalence de l'obésité infantile va considérablement accroître le nombre d'adultes obèses.

2. Risque vasculaire à l'âge adulte

Il est maintenant clairement démontré que la pathologie artérielle associée à l'obésité débute dès l'enfance et est responsable d'une morbidité et d'une mortalité cardiovasculaire accrue à l'âge adulte, indépendamment de l'évolution pondérale ultérieure. En effet, des études longitudinales avaient montré que les risques de morbidité et mortalité cardiovasculaire (maladies coronariennes, accidents vasculaires cérébraux) étaient augmentés chez les hommes ayant été obèses durant l'adolescence, indépendamment du niveau socioéconomique, de l'existence d'autres facteurs de risque vasculaire, et surtout de l'évolution pondérale [4]. La mise en évidence chez l'enfant obèse de troubles de la mécanique artérielle et de la fonction endothéliale, premières manifestations de l'athérosclérose, a confirmé que des lésions artérielles apparaissaient dès l'enfance [5]. Parmi

Adresse e-mail : p.tounian@trs.aphp.fr (P. Tounian).

Tableau 1
Persistence de l'obésité à l'âge adulte (21–29 ans) en fonction de l'âge de début de l'obésité et de l'existence d'une obésité parentale [2]

Début de l'obésité (ans)	Pourcentage d'obèses à l'âge adulte (%) [n = 352]	Pourcentage d'obèses à l'âge adulte en cas d'obésité parentale (%) [n = 203]
1–2	21	40
3–5	41	60
6–9	58	59
10–14	78	80
15–17	71	76

celles-ci, certaines sont réversibles et justifient ainsi un traitement efficace de l'obésité chez l'enfant, mais d'autres ne le sont probablement pas et expliquent que même les adultes qui ont été obèses durant l'enfance et qui ne le sont plus, gardent un risque accru de pathologies cardiovasculaires [4].

La plupart des facteurs métaboliques responsables de l'athérosclérose chez l'adulte obèse ont également été retrouvés associés aux anomalies artérielles observées chez l'enfant. L'insulinorésistance, les dyslipidémies, la localisation abdominale de la masse grasse mais également la leptine et certains marqueurs endothéliaux ont ainsi été incriminées comme pouvant être à l'origine des anomalies de la fonction artérielle atteignant les enfants obèses [5–7].

Une relation entre l'obésité de l'enfant et l'existence de facteurs de risque vasculaire chez l'adulte a également été mise en évidence. Il a ainsi été montré que l'IMC (poids/taille²) de l'enfant était corrélé à la survenue d'un syndrome métabolique chez l'adulte, et cela indépendamment de son existence préalable durant l'enfance [8]. Par ailleurs, l'IMC de l'enfant est positivement corrélé à l'épaisseur de l'intimamédia carotidienne chez l'adulte, indépendamment des facteurs de risque vasculaire éventuellement présents à cet âge [9]. Toutes ces données laissent clairement penser que l'existence d'une obésité durant l'enfance augmente le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire à l'âge adulte, et cela indépendamment de la persistance de la surcharge pondérale.

La reconnaissance d'un lien direct entre l'obésité de l'enfant et le risque vasculaire à l'âge adulte combinée avec l'accroissement récent de la prévalence de l'obésité infantile laissent donc craindre une considérable recrudescence de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire au cours des prochaines décennies. Compte tenu des résultats relativement médiocres des moyens thérapeutiques actuels de l'obésité de l'enfant, et en attendant l'avènement de traitements plus efficaces, l'une des solutions pour prévenir ce risque vasculaire pourrait être d'agir directement sur les anomalies artérielles ou sur les facteurs métaboliques qui en sont à l'origine, et cela indépendamment d'une réduction pondérale éventuelle. À cet égard, les vitamines antioxydantes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou la metformine offrent des perspectives de recherche intéressantes.

3. Autres risques à l'âge adulte

L'obésité durant l'enfance constitue également un facteur de risque indépendant pour la survenue de pathologies non vascu-

lares à l'âge adulte. Il a ainsi également été démontré que, chez l'homme, les risques de cancer colorectal et de goutte à l'âge adulte étaient respectivement multipliés par 6 et 3, et, chez la femme, le risque d'arthrose multiplié par 2, en cas d'obésité durant l'adolescence, et cela toujours indépendamment de l'évolution ultérieure du poids [4].

Dans un registre différent, une autre étude longitudinale portant sur plus de 500 adolescents suivis pendant 7 ans a montré que l'obésité durant l'adolescence entraînait des conséquences socioéconomiques à l'âge adulte. Il a en effet été constaté que les adolescents et surtout les adolescentes obèses se mariaient moins souvent, avaient un salaire annuel inférieur aux non obèses, vivaient plus souvent en dessous du seuil de pauvreté et suivaient une scolarité moins longue, tout cela indépendamment de leur statut socioéconomique initial [10]. Ce travail met en exergue le caractère durable de la discrimination socioéconomique dont font l'objet les enfants obèses.

4. Conclusion

De nombreuses données montrent maintenant que, dès l'enfance, les obèses ont un risque de morbidité et de mortalité augmenté pour le restant de leur vie. Il est probable que la réduction pondérale précoce diminue ce risque, sans toutefois l'annuler, alors que la persistance de la surcharge pondérale l'accroît. L'obésité de l'enfant est donc une maladie qui engage le pronostic vital à long terme et réduit probablement la qualité de vie à l'âge adulte et la médiane de survie.

Ce constat justifie plus que jamais la mise en place d'une prévention utile et la mise au point de traitements efficaces. La prévention a montré ses limites lorsqu'elle s'exerce au niveau de la population générale, elle devrait se limiter aux enfants à risque après que ceux-ci aient été dépistés [11]. Quant au développement de nouvelles thérapeutiques, elle ne pourra se faire que si des crédits conséquents sont alloués à la recherche. Les fonds publics colossaux accordés à certains programmes supposés prévenir l'obésité et dont l'inefficacité n'a d'égal que leur caractère dispendieux, pourraient ainsi s'avérer bien plus utiles s'ils étaient destinés à la recherche.

Références

- [1] Charles MA. Épidémiologie de l'obésité infantile. In: Tounian P, editor. L'obésité de l'enfant. Paris: John Libbey Eurotext; 2006. p. 60–6.
- [2] Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337: 869–73.
- [3] Wright CM, Parker L, Lamont D, et al. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families cohort study. *BMJ* 2001; 323:1280–4.
- [4] Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350–5.
- [5] Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400–4.

- [6] Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, et al. Influence of leptin on arterial distensibility. A novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;106:1919–24.
- [7] Meyer AA, Kundt G, Steiner M, et al. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factor. *Pediatrics* 2006;117:1560–7.
- [8] Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002;51:204–9.
- [9] Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA* 2003;290:2277–83.
- [10] Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, et al. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329:1008–12.
- [11] Tounian P. Prévention de l'obésité de l'enfant. In: Tounian P, editor. *L'obésité de l'enfant*. Paris: John Libbey Eurotext; 2006. p. 182–91.

Reproduction interdite

Table ronde : L'obésité (GFHGNP, Comité nutrition)

Éducation nutritionnelle et comportement alimentaire : quel résultat ?

School-based nutrition programs and behaviour: what should we expect?

J.-L. Bresson

Service de pédiatrie nutrition, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Necker-Enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Obésité ; Éducation

Keywords: Obesity; School education

La prévalence du surpoids et de l'obésité augmente dans notre pays, même si les chiffres restent très inférieurs à ceux qui sont atteints aux États-Unis. Malheureusement, cette évolution n'épargne pas l'enfance et l'adolescence. Les médiocres résultats du traitement de l'obésité constituée et les risques qu'elle projette, dès l'adolescence, sur l'âge adulte ont provoqué un sentiment d'urgence qui diffuse, de proche en proche, dans divers secteurs de la société.

Cette prise de conscience est l'occasion de s'interroger sur les moyens que l'on peut opposer à une telle évolution. Tout naturellement, les ressources de l'école viennent à l'esprit. C'est en effet le lieu où les enfants passent le plus clair de leur période de veille, donc une bonne part de leur « état nourri ». C'est aussi l'endroit où se transmettent des savoirs dont on imagine qu'ils pourront guider les choix, influencer les comportements. Différents pays ont déjà consacré d'importantes ressources à l'évaluation des bienfaits de l'éducation nutritionnelle en milieu scolaire. En dépit de ces efforts, peu nombreuses sont les études qui respectent des procédures méthodologiques élémentaires et offrent une période d'observation suffisante [1]. La plupart de celles qui remplissent ces conditions présentent le singulier contraste d'une modification spectaculaire des comportements (réduction de la consommation d'énergie de 12 % et augmentation de l'activité physique de 12 %, soit une altération importante du bilan énergétique)

qui tranche avec l'absence de toute conséquence sur la composition corporelle [2]. Cette contradiction ne peut être levée qu'en distinguant les différents résultats publiés selon l'exacte hiérarchie de leur importance. Le principal critère pour juger l'efficacité des méthodes de prévention de l'obésité demeure évidemment l'analyse de la composition corporelle. À cette aune, l'éducation nutritionnelle en milieu scolaire a presque constamment failli, ce qui suggère que ce moyen d'action soit inapproprié.

Ce constat remet en cause la réalité même des modifications de comportement (consommation alimentaire, activité physique...) rapportées par ces études, d'autant qu'elles sont plus souvent alléguées (enquêtes) que réellement mesurées.

Si les actions de prévention doivent s'entourer d'exigences de sécurité et d'efficacité comparables à celles que l'on exige des traitements, alors l'éducation nutritionnelle en milieu scolaire ne peut être recommandée dans l'état actuel des connaissances — sans même préjuger de son coût.

Références

- [1] Campbell K, Waters E, O'Meara S, et al. Cochrane Library. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
- [2] Caballero B, Clay T, Davis SM, et al. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1030–8.

Adresse e-mail : jean-louis.bresson@nck.aphp.fr (J.-L. Bresson).

Table ronde : L'obésité (GFHGNP, Comité de nutrition)

Troubles du comportement alimentaire et risques ultérieurs d'obésité

Eating disorders and later obesity risk

C. Vidailhet*, B. Kabuth, M. Vidailhet

Service de pédopsychiatrie, hôpital d'Enfants, CHU, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Anorexie mentale ; Boulimie ; Croissance staturopondérale ; Obésité

Keywords : Anorexia nervosa; Bulimia; Failure to thrive; Obesity; Child

Dans la classification internationale des maladies mentales (DSM IV) sont retenues comme troubles du comportement alimentaire (TCA) l'anorexie mentale du jeune enfant et de l'adolescent, la boulimie, les compulsions alimentaires, le pica, les alimentations sélectives (végétalisme...), le mérycisme. Contrairement aux 4 premiers, les 3 derniers ne sont pas source d'un risque particulier d'obésité secondaire.

L'anorexie du nourrisson, à laquelle on peut rattacher l'hypotrophie du nourrisson sans cause organique, est une pathologie fréquente, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire, susceptible, lorsqu'elle est sévère, de laisser des séquelles comportementales, cognitives, mais aussi un défaut de croissance staturale [1].

Très peu d'études ont été dévolues au devenir à long terme et au risque pour ces enfants de devenir obèses. Certains auteurs le notent cependant [2]. Rolland-Cachera et al. retiennent, parmi 4 courbes démonstratives de l'intérêt du rebond de corpulence, une courbe de ce type, et les données actuelles sur l'obésité comme conséquence possible à moyen et à long terme de la dénutrition, montrent que le sujet mériterait d'être mieux étudié [3,4]. La boulimie, l'anorexie mentale de l'adolescent, dont l'évolution comporte fréquemment la survenue de crises boulimiques interrompant à une fréquence variable le comportement restrictif, peuvent être à l'origine de courbes de corpulence anarchiques et, à long terme, d'une obésité plus ou moins sévère. Dans la boulimie, on distingue, à côté de la forme clas-

sique où les vomissements provoqués aussitôt après la crise rejettent la totalité des aliments ingurgités, des formes où ces comportements d'élimination sont absents ou insuffisants et se caractérisent par la constitution d'une surcharge pondérale plus ou moins sévère.

Mais, à côté de ces pathologies caractérisées et sévères, il est important de rappeler la fréquence avec laquelle on observe des comportements de restriction alimentaire chez les adolescentes, mais aussi les préadolescentes, visant à obtenir, à maintenir ou à récupérer une silhouette suffisamment mince ; ce comportement est essentiellement féminin [5], mais il tendrait à concerner aujourd'hui plus de garçons qu'autrefois.

Les études transversales montrent que ces comportements sont plus fréquents chez les sujets en surpoids et obèses, mais ces études ne permettent pas de savoir si ces comportements de restriction sont secondaires à la surcharge pondérale ou s'ils jouent un rôle essentiel dans l'induction, ou l'aggravation de celle-ci.

Très peu d'études prospectives ont été conduites à ce propos. Stice et al. [6] ont fait l'étude chez 692 adolescentes suivies durant 4 ans et constaté que celles qui se considéraient elles-mêmes comme ayant un comportement restrictif au début de l'étude avaient 3 fois plus de risque de constituer une surcharge pondérale. Field et al. [7] ont conduit une étude prospective chez 14 972 adolescents et préadolescents âgés de 9 à 14 ans (8203 filles). En début d'étude, 29,5 % des filles et 15,8 % des garçons indiquent avoir des comportements restrictifs soit fréquents (4,5 % des filles, 2,2 % des garçons), soit peu fréquents (25 % des filles, 13,6 % des garçons).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michel.vidailhet@wanadoo.fr (C. Vidailhet).

Durant les 3 années de suivi, la prise de poids est significativement plus importante chez les sujets ayant des comportements restrictifs. Les compulsions alimentaires sont beaucoup plus rares (de l'ordre de 2 % chez les filles et de 0,5 % chez les garçons), mais très significativement plus fréquentes chez les adolescents se soumettant à des restrictions alimentaires. Cela correspond bien aux autres données de la littérature montrant que les compulsions alimentaires sont plus fréquentes chez les adolescents obèses. Bien que cette étude témoigne de l'inutilité et du caractère probablement néfaste des comportements de restriction alimentaire spontanés vis-à-vis de la surcharge pondérale, elle ne règle pas la question du caractère inducteur de ces comportements vis-à-vis de la surcharge pondérale, puisque, dès le début de l'étude, la corpulence des enfants et des adolescents est plus élevée chez ceux qui suivent fréquemment des comportements restrictifs que chez ceux qui ne le font que rarement et plus élevée chez ces derniers que chez ceux ne faisant pas de restriction (BMI respectivement à 21,8 ; 20,5 et 18,1 kg/m²). Par ailleurs, cette étude ayant concerné les enfants d'infirmières, engagées dans une grande étude de suivi de santé, elle concerne pour une grande majorité des américains de race blanche, ayant un niveau socioéconomique satisfaisant et ne peut être extrapolée à l'ensemble de la population en particulier aux populations défavorisées, ni à la population française. En avril 2006, 2 articles publiés dans le même journal, suggèrent que les restrictions alimentaires peuvent être un facteur étiologique des surcharges pondérales chez l'enfant [8]. Notre expérience n'est pas celle-là. Parmi les enfants et adolescents obèses que nous avons suivis, aucun n'avait été traité pour anorexie mentale ou boulimie et aucun n'a développé de TCA à la suite de la prise en charge nutritionnelle structurée. Raynor et al. [9] sur 10 ans d'expérience, indiquent que 4 % seulement des obèses pris en charge avaient été boulimiques et aucun d'entre eux n'avait été traité pour anorexie mentale. Les essais randomisés de prise en charge structurée assurant une diététique limitant l'apport calorique et privilégiant les aliments à forte densité nutritionnelle améliorent le statut pondéral et permettent une réduction des troubles du comportement alimentaire [10]. Contrairement aux prescriptions diététiques médicalement assurées et contrôlées, les restrictions caloriques autoprescrites, souvent trop sévères pour

être durables, échouent dans l'obtention d'un contrôle pondéral durable et exposent à l'apparition de troubles du comportement alimentaire [9]. L'excès de masse grasse s'installant le plus souvent au moment d'un rebond de corpulence prématuré, entre 1 et 6 ans, il importe de rappeler l'importance d'un repérage précoce des enfants à risque (obésité parentale, rebond de corpulence prématuré), l'attention particulière qui doit être portée à leur activité physique, à leur alimentation et à certaines erreurs à ne pas commettre dans la conduite parentale de l'alimentation (choix des aliments, contraintes excessives discordantes avec l'environnement alimentaire et l'alimentation parentale, conduite à tenir en cas de néophobie...) que Birch et son groupe ont bien montrées [11].

Références

- [1] Jolley LD. Failure to thrive. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003;33:183–206.
- [2] Schmit G. L'obésité chez l'enfant. 1 vol « Que sais-je? » Puf Ed; 2003 (n° 2185, 127 p).
- [3] Rolland-Cachera MF, Bellisle F, Deheeger M, et al. Evaluation et prédiction de l'obésité chez l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1990;47:231–6.
- [4] Caballero B. Obesity as a consequence of undernutrition. *J Pediatr* 2006; 149:597–9.
- [5] Bellisle F, Monneuse CO, Steptoe A, et al. Weight concerns and eating patterns : a survey of university students in Europe. *Int J Obesity* 1995; 19:723–30.
- [6] Stice E, Cameron RP, Killen JD, et al. Naturalistic weight-reduction efforts prospectively predict growth in relative weight and onset of obesity among female adolescents. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:967–74.
- [7] Field AE, Austin SB, Taylor CB, et al. Relation between dieting and weight change among preadolescents and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112:900–6.
- [8] Neumark-Sztainer D, Wall M, Guo J, et al. Obesity, disordered eating and eating disorders in a longitudinal study of adolescents. How do dieters fare 5 years later? *J Am Diet Assoc* 2006;106:559–68.
- [9] Raynor H, Maier D, Dietz K, et al. What is the evidence of a causal relationship between dieting, obesity and eating disorders in youth. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1359–60.
- [10] Still E, Presnell K, Groesz L, et al. Effects of a weight maintenance diet on bulimic symptoms in adolescent girls: an experimental test of dietary restraint theory. *Health Psychol* 2005;24:402–12.
- [11] Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioural controls of food intake and childhood overweight. *Pediatr Clin N Am* 2001;48:893–907.

Table ronde : La douleur chez l'enfant et l'adolescent (Commission douleur de la SFP)

Les soins de support en pédiatrie : mythe ou réalité ?

Palliative care in pediatrics: myth of fact?

C. Schmitt¹

Unité d'évaluation et de traitement de la douleur de l'enfant, hôpital d'enfants, CHU de Nancy,
29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 54000 Nancy, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007
Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Soins palliatifs ; Soins de support

Keywords: Palliative care; Pediatrics

Le terme « soins de support » est la traduction française de la locution anglaise « supportive care ». « Supportive » veut dire aussi : soutien, secours, environnement, et le verbe « to care » (prendre soin) s'oppose à « to cure » (guérir).

Les oncologues adultes ont défini les soins de support comme l'ensemble des soins de soutien nécessaires aux personnes malades, conjointement aux traitements spécifiques oncologiques ou hématologiques [1].

Les soins de support qui accompagnent les thérapeutiques spécifiques, si elles existent, concernent toute l'évolution de la maladie : du diagnostic à la guérison avec ou sans séquelles, des soins palliatifs aux décès. Cette définition qui n'est pas univoque dans la littérature peut s'étendre aux autres maladies graves, chroniques, invalidantes, potentiellement mortelles. Même si les besoins et les indicateurs dans les différents domaines de la médecine ne sont pas suffisamment évalués, on peut dégager des entités communes : les soins de support pour les effets somatiques immédiats ou secondaires des thérapeutiques spécifiques — pour la douleur — pour l'assistance familiale — la réinsertion sociale — les besoins spirituels — l'accompagnement — les soins palliatifs. Le soutien psychologique concerne le patient, ses proches mais aussi les différents acteurs du soin.

En pédiatrie, les affections graves, chroniques et/ou potentiellement mortelles se décrivent dans un certain nombre de « sur spécialités » : hématocancérologie–pneumologie–néphrologie–cardiologie–néonatalogie–génétique (maladies métaboliques, neuromusculaires...)–polyhandicap. En oncologie pédiatrique, mais aussi dans les autres spécialités, les soins de support somatiques ont largement été développés et leur qualité a contribué aux succès thérapeutiques actuels [2].

Cependant, cette « sur spécialisation » et l'hypertechnicité de la médecine moderne fragmentent la prise en charge de l'enfant souffrant d'une affection grave. La communication et la coordination entre les acteurs des différentes disciplines ne sont pas toujours aisées, surtout s'ils exercent dans des lieux géographiques différents.

Par ailleurs, l'enfant qui est un être en développement a besoin que des adultes prennent les décisions en son nom, il doit être protégé et assisté dans ses droits [3].

Les soins de support découlent naturellement de ces besoins d'assistance à personne vulnérable. Certes, le pédiatre a toujours été préoccupé par les besoins nutritionnels, de croissance, éducatifs, sociaux et familiaux. Mais la culture « douleur et soins palliatifs » est-elle communément admise ? Qu'en est-il de la prise en charge des enfants à domicile ? De la réflexion éthique et pluridisciplinaire ? Enfin, comment reconnaître tous ses besoins, comment les organiser, les structurer ? Faut-il les individualiser ? Quelle serait la place, le rôle d'une équipe de soins de support en pédiatrie ? L'intrication quotidienne de

Adresse e-mail : jean-claude.schmitt18@wanadoo.fr (C. Schmitt).

¹ Coordinatrice Groupe douleur-SFCE (Société française des cancers et des leucémies de l'enfant).

soins de support à la pratique et à la recherche en pédiatrie est-elle possible ? Est-elle réaliste [4] ?

Cette notion de soins de support est-elle en elle-même un mythe, une utopie, une mise en scène de l'esprit où seraient projetés nos doutes, nos émotions face aux perturbations complexes des maladies graves et face à la mort des enfants ? Au contraire, est-ce un modèle dans lequel des objectifs concrets empêcheraient la médecine moderne d'évoluer dans une pratique où l'enfant ne serait plus qu'un objet isolé, idéalisé dans une tour de Babel où chacun parlerait son propre langage ? Pour que ce modèle devienne une réalité tangible, ne faudrait-il pas d'abord simplement essayer d'évaluer et de chiffrer les besoins et chercher à informer et former les différentes équipes pédiatriques [5] ?

Références

- [1] Krakowski I, Boureau F, Bugat R, et al. Pour une coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladie grave : proposition d'organisation dans les établissements de soins publics ou privés. *Bull Cancer* 2004;91:449–56.
- [2] Humbert N. Les soins palliatifs pédiatriques. Montréal: Hôpital Sainte Justine; 2004.
- [3] American Academy of Paediatrics. Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care. Palliative care for children. *Pediatrics* 2000;106:351–7.
- [4] Thinlot C, Farsi F, Costain M, et al. Standards options et recommandations : bonnes pratiques des soins infirmiers en pédiatrie. *Bull Infirmier Cancer* 2001;1(Suppl):3–27.
- [5] Mazzocato C, Sweeney C, Bruera E. Clinical research in palliative care: choice of trial design. *Palliat Med* 2001;15:261–4.

Reproduction interdite

Table ronde : Sédation et analgésie chez l'enfant (GEFRUP)

Sédation et analgésie chez l'enfant : place de l'anesthésie locorégionale

Sedation and analgesia in children: regional anaesthesia

S. Dalmas

Clinique d'anesthésie, hôpital Jeanne-de-Flandre, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Douleur ; Réanimation ; Chirurgie ; Anesthésie locorégionale

Keywords: Child; Pain; Intensive care; Surgery; Anesthesia, regional

La prise en charge de la douleur en réanimation est une composante essentielle de la sédation et du confort de l'enfant [1]. De nombreuses mises au point et consensus ont été publiés sur la sédation en réanimation, chez l'adulte et l'enfant mais les techniques d'analgésie locorégionale ont été peu évoquées dans ce contexte, jusqu'à récemment [2].

1. Techniques

L'anesthésie locale par application externe (EMLA[®]) ou par infiltration devrait être utilisée pour tous les gestes invasifs : pose de voies veineuses ou artérielles, pose de drains thoraciques. L'utilisation de la lidocaïne en spray au niveau des voies aériennes ne doit être réalisée que sous forme diluée et chez l'enfant de plus de 1 an en raison d'un risque de surdosage.

Les blocs nerveux périphériques sont employés fréquemment dans la chirurgie ou la traumatologie des membres et se sont révélés supérieurs à l'analgésie morphinique. L'administration des anesthésiques locaux peut se faire par injection unique ou par l'intermédiaire d'un cathéter, de manière continue ou par injections intermittentes. Plusieurs cathéters peuvent être mis en place sur différents sites simultanément, en tenant compte de la dose maximale pour éviter les surdosages. En présence d'anomalies de la coagulation il n'y a pas de consensus sur la limite acceptable des perturbations biologiques ; les indications sont basées sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Toute pose ou retrait doit se faire après arrêt d'un éventuel traitement anticoagulant ou thrombolytique. En cas de

traumatismes des membres, la survenue d'un syndrome compartimental doit être dépistée, en coordination avec l'équipe chirurgicale.

L'anesthésie périmédullaire comprend les injections intrathécales et périurales. L'analgésie est au moins aussi puissante que celle procurée par les morphiniques intraveineux, mais avec moins d'effets secondaires. L'administration intrathécale de morphiniques a été réalisée en chirurgie lourde abdominale, thoracique et cardiaque. La morphine en injection unique permet une analgésie de longue durée, pouvant durer jusqu'à 24 heures, et atteignant les dermatomes supérieurs par migration de la morphine dans le liquide céphalorachidien. L'analgésie périurale est réalisée au moyen d'un cathéter qui permet un entretien de l'analgésie pendant plusieurs jours ; le cathéter doit être placé au voisinage des dermatomes concernés, au niveau lombaire ou thoracique. Le risque d'infection du cathéter peut justifier une tunnellation. L'anesthésie caudale consiste en l'injection d'une solution analgésique au niveau du hiatus sacré, dans l'espace périurale. Les contre-indications des analgésiques médullaires sont les coagulopathies, le sepsis, l'infection locale, ou l'instabilité hémodynamique. Il est possible d'utiliser des anesthésiques locaux et/ou des morphiniques (morphine, fentanyl ou sufentanil), en injection discontinue ou en infusion continue.

Ces techniques sont réalisées chez l'enfant habituellement sous-anesthésie générale au bloc opératoire, mais peuvent aussi être réalisées secondairement en réanimation.

2. Bénéfices des techniques d'analgésie locorégionale

L'anesthésie médullaire pendant et après la chirurgie lourde est réalisable chez l'enfant et peut apporter de nombreux bénéfices.

Adresse e-mail : sdalmas@chru-lille.fr (S. Dalmas).

fices, incluant l'amélioration des scores de douleur, une moindre dépression respiratoire, une préservation de la fonction respiratoire, et un retour plus rapide à une alimentation normale. La réduction des besoins en sédation limite ses effets secondaires, car la douleur est prise en charge localement. Une extubation plus précoce est possible, limitant la durée du séjour en réanimation.

Certaines études ont montré chez l'adulte que l'analgésie péridurale préservait mieux la fonction pulmonaire après chirurgie thoracique que les morphiniques intraveineux, en raison de l'amélioration des scores de douleur (les mouvements de respiration amples sont mieux tolérés) et d'amélioration de la fonction diaphragmatique. Ces avantages n'ont cependant pas été confirmés par d'autres études plus récentes [3]. Les protocoles actuels d'anesthésie générale utilisent des produits d'élimination plus rapide et la prise en charge postopératoire est mieux optimisée.

L'analgésie médullaire est associée à une réduction des effets secondaires des morphiniques. La motricité intestinale est rétablie plus rapidement après la chirurgie avec une anesthésie péridurale qu'avec une analgésie intraveineuse. Une revue de 16 études comparant analgésie péridurale et systémique a montré que lorsqu'un cathéter péridural avait été placé au-dessus de T12 il y a eu un rétablissement plus rapide de la motricité intestinale. Il a été montré que le fentanyl péridural après une thoracotomie réduisait l'incidence des nausées, la durée de l'iléus et la durée d'hospitalisation en comparaison avec le fentanyl intraveineux [4].

L'œdème interstitiel postopératoire d'une chirurgie cardiaque pourrait aussi être réduit quand on réalise une anesthésie périmédullaire, peut-être par réduction des taux d'adrénaline et de cortisol sérique.

Une réduction de la réponse au stress a été mise en évidence dans les chirurgies majeures. Les modifications circulatoires habituelles incluent tachycardie, hypertension et vasoconstriction. Une augmentation du catabolisme, une atteinte temporaire de la réponse immunitaire et une activation plaquettaire peuvent toutes menacer la stabilité postopératoire. Les réponses métaboliques et hormonales sont particulièrement intenses chez les nouveau-nés et peuvent être associées à une augmentation de la morbidité. Bien que les morphiniques intraveineux puissent atténuer ces réponses délétères, l'anesthésie périmédullaire intrathécale ou péridurale avec des morphiniques et/ou des anesthésiques locaux peut être plus efficace pour inhiber la réponse au stress associée à la chirurgie [5].

En chirurgie majeure, l'anesthésie locorégionale peut rendre possible une extubation précoce au bloc opératoire tout en assurant une analgésie intense [6]. Ainsi, le coût global des soins intensifs et de l'intervention est réduit, essentiellement par suppression des charges liées à la ventilation mécanique. Shayeivitz et al. ont comparé les coûts chez des enfants recevant une infusion de morphine péridurale lombaire et chez ceux qui recevaient des morphiniques intraveineux en suite de chirurgie à cœur ouvert [7]. Les coûts liés à l'hospitalisation étaient significativement plus faibles chez les enfants qui recevaient une anesthésie péridurale. Cette diminution des coûts hospitaliers était due à une réduction de la durée de la ventila-

tion mécanique, une sortie plus rapide de l'unité de réanimation, et un retour plus rapide à une alimentation normale dans le groupe analgésie péridurale.

Les autres indications sont nombreuses et peuvent souvent permettre aux enfants d'éviter un séjour en réanimation, lorsque la douleur est en grande partie responsable d'une instabilité des fonctions vitales ; c'est vrai en chirurgie thoracique, abdominale, orthopédique (scolioses et autre chirurgie lourde) et même chez le nouveau-né (atrésie des voies biliaires, atrésie de l'œsophage). La prise en charge des analgésies locorégionales est possible dans des secteurs de surveillance continue, excluant ventilation artificielle ou support inotrope.

Dans la chirurgie cardiaque l'anesthésie périmédullaire devrait être plus développée, malgré les craintes liées aux complications [8]. Ainsi, même dans les chirurgies où les anomalies de coagulation sont fréquentes, ces techniques peuvent être utilisées, par exemple en chirurgie hépatique.

3. Complications des anesthésies locorégionales et précautions à prendre

L'hypotension, la dépression respiratoire et l'hématome péridural sont les complications les plus sérieuses associées à l'anesthésie locorégionale.

3.1. Hypotension

Les nourrissons et les jeunes enfants sont moins sujets à l'hypotension résultant d'un bloc sympathique que les adultes. Un bloc sympathique thoracique n'entraîne pas de changement significatif de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque chez les jeunes enfants, chez lesquels l'innervation sympathique des membres inférieurs peut être diminuée ou immature. Ce n'est plus vrai en cas d'instabilité hémodynamique, qui doit être contrôlée avant toute anesthésie régionale.

3.2. Dépression respiratoire

Elle dépend de la dose. Elle peut survenir d'une manière dose-dépendante chez l'enfant à la suite d'une administration péridurale de morphiniques. L'administration continue suivant un bolus initial peut permettre d'éviter cette complication. Lorsque, de la morphine intrathécale ou péridurale est administrée, aucun autre morphinique intraveineux ne doit être administré pendant et après la chirurgie, dans ces conditions on n'observe pas de dépression respiratoire postopératoire. Les enfants n'ont besoin d'aucune analgésie de complément. De la morphine intrathécale a été administrée chez des enfants opérés à cœur ouvert, et une extubation précoce en fin de chirurgie a été réalisée sans qu'aucun enfant ne montre de signe de dépression respiratoire.

3.3. Hématome extradural

Il est extrêmement rare après une anesthésie intrathécale ou péridurale. Dans la plupart des cas il y avait un trouble de la coagulation avant la mise en place de l'aiguille, ou un traitement anticoagulant. Dans d'autres cas le geste avait été difficile

et/ou traumatique. Un récent cas publié concerne un adolescent opéré pour un remplacement de valve aortique ; l'hématome s'est produit au moment de l'ablation du cathéter, alors que le traitement anticoagulant n'avait pas été arrêté [9] ; après décompression chirurgicale une récupération neurologique totale a été obtenue. Le risque d'hématome peut être diminué en respectant des règles de sécurité, comprenant la vérification de la normalité de la coagulation avant la mise en place de l'aiguille, l'abandon de la technique d'anesthésie locorégionale si la mise en place de l'aiguille est difficile, et en différant la chirurgie en cas de retour sanguin dans l'aiguille ou le cathéter péri-dural. Les cathéters péri-duraux ne doivent être enlevés que lorsque la coagulation s'est normalisée. Tout cela ne peut se concevoir que dans le cadre de protocoles impliquant tous les intervenants des équipes chirurgicale, anesthésique et pédiatrique.

4. Anesthésie locorégionale peut avoir un bénéfice thérapeutique propre

Les modifications des débits sanguins régionaux secondaires au bloc sympathique peuvent avoir un intérêt thérapeutique dans certaines circonstances [10]. Certaines observations anciennes ont montré l'intérêt d'un bloc sympathique central (anesthésie caudale ou péri-durale) pour reverser le vasospasme secondaire à un purpura méningococcique au niveau des membres inférieurs ; les résultats obtenus dépendent de l'implication du vasospasme dans les lésions ischémiques par rapport aux phénomènes thrombotiques. Les anomalies de la coagulation dans ce contexte font cependant souvent contre-indiquer les blocs centraux, et préférer les blocs périphériques des membres. Les mêmes bénéfices de cette sympatholyse ont été démontrés chez l'enfant au cours de la maladie de Kawasaki, l'érythromélalgie ou la drépanocytose.

5. Conclusion

L'anesthésie locorégionale est souvent bénéfique chez les enfants pris en charge en réanimation pour une pathologie chirurgicale ou traumatologique, chaque fois qu'une douleur intense est présente, et requiert une collaboration multidisciplinaire. Elle permet de réduire la durée de la ventilation artificielle, tout en améliorant les scores de douleur. Ses avantages thérapeutiques propres restent à discuter au cas par cas.

Références

- [1] Chambliss CR, Anand KJ. Pain management in the pediatric intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:246–53.
- [2] Schulz-Stübner S. The critically ill patient and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:538–44.
- [3] Guinard JP, Carpenter RL, Chassot PG. Epidural and intravenous fentanyl produce equivalent effect during major surgery. *Anesthesiology* 1995;82:377–82.
- [4] Steinbrook RA. Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. *Anesth Analg* 1998;86:837–44.
- [5] Humphreys N, Bays SM, Parry AJ, et al. Spinal anesthesia with an indwelling catheter reduces the stress response in pediatric open heart surgery. *Anesthesiology* 2005;203:1113–20.
- [6] Wolf AR. Fast track paediatric cardiac surgery: Feasible or foolhardy (editorial). *Annals Cardiac Anaesth* 2004;7:109–12.
- [7] Shayevitz JR, Merkel S, O'Kelly SW, et al. Lumbar epidural morphine infusions for children undergoing cardiac surgery. *Cardiothor Vasc Anesth* 1996;10:217–24.
- [8] Chaney MA. Intrathecal and peridural anesthesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:45–64.
- [9] Rosen DA, Hawkinberry 2nd DW, Rosen KR, et al. An epidural hematoma in an adolescent patient after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:966–9.
- [10] Tobias JD. Therapeutic applications of regional anaesthesia in paediatric-aged patients. *Paediatr Anaesth* 2002;12:272–7.

Table ronde : Sédation et analgésie chez l'enfant (GEFRUP)

L'hypnose aux urgences pédiatriques

Hypnosis at the paediatric emergency ward

C. Wood*, I. Ignace

Unité d'évaluation et de traitement de la douleur, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Douleur ; Hypnose ; Urgences

Keywords: Pain; Hypnosis; Emergency service, hospital; Child

Il existe actuellement beaucoup de recherches sur l'importance des facteurs émotionnels et cognitifs dans le vécu de la douleur [1,2]. Les études cérébrales, avec l'aide de l'IRM fonctionnelle, montrent comment différentes zones du cerveau peuvent être activées avec la projection d'images ou avec des suggestions. Les techniques hypnotiques ont été redécouvertes car on comprend mieux comment l'hypnose peut aider à la prise en charge des patients, non seulement lors de douleurs chroniques mais aussi lors de douleurs aiguës, notamment au service des urgences.

1. Qu'est ce que l'hypnose ?

Au 10^e congrès de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), R. Large donnait de l'hypnose la définition suivante [3] :

- un sentiment de détente et de relaxation (un laisser aller des tensions ou une impression de lâcher prise) ;
- une attention soutenue et une absorption centrée ou focalisée sur 1 ou plusieurs cibles ;
- une absence de jugement, de contrôle et de censure, mettant de côté le cerveau « trop rationnel » pour entrer plus dans le monde de la poésie et du langage figuratif ;

- une suspension de l'orientation temporo-spatiale habituelle et du sens de soi ;
- une expérience d'un accès à des réponses automatiques (sans effort ni délibération).

L'hypnose correspond à un phénomène naturel, à un état modifié de conscience naturelle qui se produit dans notre vie quotidienne, lorsque notre attention « se déconnecte » et s'évade. L'utilisation de l'hypnose se fait de manière volontaire par le patient. On décide de l'utilité d'aller chercher un tel état. Tout le monde a fait l'expérience que lorsque l'on est douloureux et que l'on regarde un film qui nous « absorbe », tout se passe comme si la douleur était moins présente. « Faire de l'hypnose » avec un enfant consiste à lui proposer d'utiliser une ressource qu'il possède déjà, mais à un moment où il n'a pas l'idée de l'utiliser.

2. Préambules à l'utilisation de l'hypnose chez l'enfant aux urgences

Les enfants sont globalement plus réceptifs à l'hypnose que les adultes. Les capacités à l'hypnose sont limitées avant l'âge de 3 ans, atteignent leur apogée entre 7 et 14 ans, puis décroissent un peu pendant l'adolescence [4].

Les techniques d'hypnose doivent être adaptées à l'âge de l'enfant, autrement dit à son niveau de développement cognitif et à ses préférences. Il est primordial pour entrer dans le monde de l'enfant, d'être créatif, intuitif et respectueux du monde ima-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : chantal.wood-pillette@wanadoo.fr (C. Wood).

ginaire de l'enfant. C'est souvent cette « difficulté de créativité » qui est mise en avant au début de pratique [5]. Il est important d'ajuster le ton de la voix, d'utiliser de la conviction. Dans la métaphore ou l'histoire racontée à l'enfant, si on s'ennuie, l'enfant aussi !

Une participation active de l'enfant doit être recherchée afin de mieux lui permettre de se focaliser sur autre chose lors du soin (il est possible de poser beaucoup de questions pour être au plus proche de son monde imaginaire mais aussi pour le « saturer d'informations » verbales et imaginaires). Il s'agit de favoriser au maximum un vécu agréable, afin que l'enfant garde une mémoire positive du soin avec moins d'appréhension pour les soins futurs.

2.1. *Éléments facilitateurs*

L'adhésion de l'ensemble de l'équipe soignante est importante dans cette approche. Si le médecin est convaincu de l'utilité de cette méthode et se laisse un peu emporter par l'aspect ludique, alors les soins se font de façon très différente, et de manière beaucoup plus détendue pour chacun (enfant, famille, équipe).

La prise de contact initiale avec l'enfant est importante, quelques minutes avant le geste douloureux (dans l'idéal dans la salle d'attente), afin d'établir une relation de confiance et « d'appivoiser » l'enfant. La famille peut donner des indices sur ce que l'enfant aime (ses activités préférées, ses films préférés, ses rêveries).

2.2. *Éléments de parasitages, non facilitateurs*

Il peut arriver que l'accompagnant utilisant l'hypnose (médecin, infirmière, psychologue) soit appelé en dernier recours en pleine situation de crise lorsque le geste a eu lieu plusieurs fois sans succès et que l'enfant hurle de peur et /ou de douleur. Dans ce contexte le lien de confiance est très difficile à installer. Trouver la « porte d'entrée » pour accéder à l'imaginaire de l'enfant sera alors beaucoup plus difficile.

Également, lorsque les membres de l'équipe parlent à l'enfant, tous en même temps, en lui demandant parfois même « de se taire et d'arrêter de pleurer », il lui est difficile de se « raccrocher » à la personne qui cherche à l'accompagner par l'imaginaire et qui tente d'instaurer un lien de confiance. L'enfant a le droit de pleurer tout en réussissant à partir dans un imaginaire plus apaisant.

3. Comment adapter les techniques hypnotiques à l'âge de l'enfant ?

3.1. *Hypnose avec l'enfant d'âge préscolaire*

Les enfants de moins de 6 ans ne font pas une claire distinction entre la réalité et leur monde fantastique. C'est l'âge des copains imaginaires, des jeux permettant de symboliser leurs peurs. C'est l'âge où le thérapeute doit s'adapter encore plus

Encadré 1

Aurélie, Dora et les babines de chien

Aurélie, jeune fille de 5 ans, arrive au service des urgences pour se faire recoudre la lèvre inférieure. Cela nécessite 3 points de suture. Ses parents nous disent qu'elle adore Dora (personnage de dessin animé) et qu'elle aime aussi beaucoup les gros chiens. Durant tout le soin nous partons dans l'imaginaire avec Aurélie, Dora et un gros chien baveux. Nous allons tirer les babines du gros chien avec Dora, mais eux aussi vont tirer « les babines » d'Aurélie.

au monde de l'enfant en étant créatif, en utilisant des thèmes qui peuvent intéresser l'enfant, en faisant appel à l'imagerie visuelle ou à la réalité virtuelle.

L'utilisation de bulles de savon, de poupées ou de peluches ou d'une histoire favorite peut aider l'enfant. Celui-ci refuse souvent de fermer les yeux, voire même de rester tranquille. Il faudra donc être plus inventif, avec des histoires mettant en jeu des personnages fantastiques, forts, des héros n'ayant pas peur des situations potentiellement anxiogènes que l'enfant va vivre (Encadré 1).

3.2. *Hypnose avec l'enfant en âge scolaire et l'adolescent*

C'est l'âge où les capacités hypnotiques sont maximales. Les enfants peuvent se concentrer, être absorbés et entrer en transe hypnotique beaucoup plus facilement que l'adulte. Ils peuvent accepter de fermer les yeux avant le soin mais peuvent les ouvrir au décours du soin. Ils sont plus tranquilles et peuvent utiliser leurs propres histoires et leur créativité (Encadré 2).

3.3. *Rôle des parents*

Ils peuvent être d'une grande aide, car ils connaissent mieux que nous leur enfant, ses goûts, ses intérêts, voire même sa manière de faire face à la douleur. Il est important de leur expliquer ce qu'est l'hypnose, comment elle peut être utile lors de phénomènes douloureux. On peut aussi leur demander d'assister à la séance s'ils le souhaitent. De cette manière, les parents peuvent devenir des alliés et aider leur enfant à utiliser l'hypnose. Cela est d'autant plus vrai lors de douleurs récurrentes (douleurs abdominales) ou de gestes invasifs répétés.

Encadré 2

Jean, 12 ans, et son match de foot pendant une réduction de fracture

Dans la cour de récréation, Jean revit son match de foot avec ses meilleurs copains. Lui se positionne comme défenseur et fait des passes à ses meilleurs copains. Ils passent la récréation à jouer, au point de les « ratatiner » 4 à 0. Des qu'ils marquent un but, tous les copains se sautent dans les bras et ils sont un peu lourds les uns et les autres parfois... mais un autre engagement peut se faire.

4. Utilisation de l'hypnose aux urgences : 3 manières

4.1. Hypnose conversationnelle

Un enfant qui a peur est déjà concentré sur sa peur et sa douleur. Lorsqu'il est aux urgences, ou lors d'un soin, il est déjà en transe hypnotique, en ce sens la situation crée la dissociation. Dans ce contexte anxiogène, nos mots, nos explications vont pouvoir aggraver les choses ou à l'inverse les rendre moins inquiétants souvent sans que l'on s'en rende compte. Par exemple, si l'on vous demande « ne pensez pas à un éléphant rose », vous « voyez » malgré vous un éléphant rose. Il est très courant de dire à l'enfant : « n'aie pas peur », « ne t'inquiète pas », « ça ne fera pas mal », etc. Des phrases comme « pense à autre chose » ou « sois détendu » doivent être évitées car elles ne font que focaliser l'attention de l'enfant sur ce qui doit être évité voire oublié : ce sont en effet des « injonctions paradoxales ».

4.2. MEOPA associé à l'hypnose ou à l'imagerie visuelle

Le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) est largement utilisé en France. Sur l'hôpital Robert-Debré, il est utilisé avec des techniques d'imagerie visuelle, soit seul ou en complément à des analgésiques ou sédatifs.

La méthode doit être expliquée à l'enfant et acceptée par lui. On peut lui demander quel « voyage » il souhaite faire, à quel moment il souhaite « quitter » la situation du soin. Chez le petit enfant, on peut suggérer une histoire, ou quelque chose faisant intervenir son imagination en impliquant ses capacités sensorielles. Le masque peut être présenté comme un « masque magique qui apporte de l'air qui peut sentir la fraise ou bien encore devenir une odeur de menthe, ou encore de banane... ». À un enfant plus âgé, on peut dire que le masque délivre un gaz hilarant et qu'il faudra qu'il essaye de ne pas rigoler (focalisation de l'attention avec injonction paradoxale). L'accompagnateur doit interagir activement avec le patient pendant l'administration du gaz, et le suivre dans son monde imaginaire. Il est préférable que 1 seule personne accompagne ainsi l'enfant. Les parents peuvent être là pour aider le thérapeute. Associés à des techniques existant déjà (antalgiques, EMLA[®], etc.) le geste douloureux ainsi que l'ambiance du soin prennent une dimension complètement différente, tant pour l'enfant que pour ses parents et l'équipe.

4.3. Hypnose associée avec ou sans médication

Le but de la prise en charge est de focaliser l'attention de l'enfant sur autre chose que sur sa douleur par des stimulations actives ou interactives afin de passer d'une autohypnose négative (hyperconcentration sur la sensation douloureuse) vers une autre forme d'hypnose (« partir dans un ailleurs ») créant ainsi une hypnoanalgésie.

Trois techniques sont utilisées principalement : la distraction, la dissociation, une modification de la douleur.

- La distraction cherche à capter le sujet loin du geste douloureux. On peut proposer de souffler des bulles de savon, de regarder dans un kaléidoscope, de dessiner un dessin imaginaire que maman ou papa doivent deviner..., de raconter un film, une histoire... Chez les enfants plus petits l'association à une participation active, physique peut aider à les garder captés sur autre chose : jouer avec les doigts, serrer une main ou appuyer sur les doigts avec des pressions différentes ;
- la dissociation de la douleur : « tu peux laisser ta main blessée ici... et partir ailleurs... écouter le bruit des arbres... le souffle du vent... » ;
- une modification de la douleur : analgésie. Le thérapeute peut suggérer de l'analgésie, notamment en modifiant la nature du percept, transformé en quelque chose de moins déplaisant, ou la substitution de la douleur par une autre sensation (douleur en douce chaleur, ou la sensation d'un petit vent de montagne sur la main), le déplacement de la douleur dans une autre partie du corps ou le fractionnement de la douleur pour réduire son intensité ou un autre aspect de celle-ci.

5. Conclusion

L'hypnose est un outil ludique qui modifie de manière réelle les sensations douloureuses. Le thérapeute, aux urgences, doit pouvoir bénéficier d'un temps court pour rentrer en relation avec le patient, et doit accompagner celui-ci avec conviction lors des gestes, en étant intuitif et créatif. Cette technique permet la mise en place d'un travail d'équipe entre l'enfant, sa famille, l'équipe soignante et le thérapeute, et améliore non seulement le vécu de l'enfant vis-à-vis des gestes douloureux mais lui permet également de développer ses ressources personnelles.

Références

- [1] Kupers R, Faymonville ME, Laureys S. The cognitive modulation of pain: hypnosis and placebo-induced analgesia. *Prog Brain Res* 2005;150:251–69.
- [2] Apkarian VA, Bushnell CM, Treede RD, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9: 463–84.
- [3] Large RG, Price DD, Hawkins R. Hypnotic analgesia and its applications in pain management. In: *Proceedings of the 10th World Congress on Pain Progress in Pain Research and Management*. Vol 24. Seattle: Ed IASP Press; 2003. p. 839–51.
- [4] Olness K, Kohen DP. Hypnosis and hypnotherapy with children. New York: Guilford Press; 1996 (ISBN 1-57230-054-X).
- [5] Kuttner L, Solomon R. Hypnotherapy and Imagery for Managing Children's Pain. In: Schechter N, Berde C, Yaster M, editors. *Pain in Infants, Children and Adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2003. p. 317–28.

Table ronde : Sédation et analgésie chez l'enfant (GEFRUP)

Sédation aux urgences : jusqu'où l'urgentiste peut-il et doit-il aller ?

Sedation in the emergency department: how far can and should we go?

G. Chéron^{a,*}, O. Brissaud^b, C. Wille^a, H. Chappuy^a

^a *Département des urgences pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-malades, APHP, université Paris-V, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France*

^b *Service de réanimation pédiatrique, hôpital pédiatrique, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Urgences ; Douleur ; Sédation ; Analgésie

Keywords: Emergency; Pain; Sedation; Analgesia

Les exemples d'une insuffisance de prise en charge thérapeutique de la douleur de l'enfant, notamment aux urgences, restent nombreux malgré les progrès considérables apportés à son identification, sa mesure et à la multiplication des protocoles thérapeutiques [1]. Le développement de pratiques ambulatoires, qu'il s'agisse de gestes chirurgicaux ou d'examen invasifs, l'attention portée aux réactions physiques et émotionnelles induites par ces procédures douloureuses ou impressionnantes ont multiplié les situations pour lesquelles une sédation souvent associée à une analgésie s'avère nécessaire.

Les procédures de sédation sont définies comme des techniques d'administration d'agents sédatifs ou dissociatifs, avec ou sans anesthésiques, dont l'objectif est d'induire une dépression de l'état de conscience qui permette au patient de recevoir des soins ou d'avoir des examens douloureux tout en gardant le contrôle de ses voies aériennes et de son oxygénation, sans dépression cardiovasculaire. Le débat des années 1990 sur les différents niveaux de sédation et le continuum de la sédation à l'anesthésie, a fini par abandonner le terme de sédation consciente pour retenir celui de sédation modérée [2]. Selon que le patient répond ou non aux stimulations verbales, des niveaux

modéré et profond de sédation-analgésie ont été individualisés. L'anesthésie générale est un état au cours duquel le patient n'est pas réveillable et où ses fonctions cardiorespiratoires doivent être assurées. Néanmoins, il est probablement illusoire d'imaginer pouvoir réaliser un geste douloureux chez un enfant souriant et conservant un contact verbal approprié. D'autre part, l'analgésique-sédatif idéal n'existant pas, il n'est pas possible de prédire avec certitude le niveau de sédation qui sera obtenu chez un enfant avec un médicament ou a fortiori une association médicamenteuse. Enfin, la sensibilité individuelle aux médicaments utilisés rend la distinction entre ces 3 états potentiellement virtuelle et les règles de l'anesthésie s'appliquent aux procédures de sédation-analgésie. De plus, les risques chez le nourrisson de moins de 1 an sont plus importants (fréquence des infections rhinopharyngées, fréquence des laryngospasmes plus élevée, diminution du métabolisme des drogues) [3,4]. Les procédures de sédation-analgésie ne peuvent donc s'appliquer à tous les enfants quel que soit leur âge ou leur passé médical. Il faut aussi accepter que certaines s'avèrent insuffisantes, tandis que d'autres provoquent une sédation plus importante que celle qui était souhaitée ou s'accompagnent quels que soient les médicaments utilisés, d'effets secondaires dominés par les épisodes d'hypoventilation dans près de 10 % des cas et les vomissements.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gerard.cheron@nck.aphp.fr (G. Chéron).

1. Conditions des procédures de sédation analgésique

Les procédures doivent être protocolisées, les objectifs souhaités définis au préalable et l'ensemble des items du protocole suivi point par point [5]. Les 2 points les plus importants pour la prévention des effets indésirables sont en analyse multivariée la recherche préalable de facteurs de risque et le suivi de la procédure à l'aide d'une échelle définissant le niveau de sédation. Malgré la définition de l'objectif c'est-à-dire du niveau de sédation souhaitée, la sensibilité individuelle aux médicaments conduit des enfants à un niveau de sédation plus important que celui souhaité dans près de 20 % des cas et le risque d'effets secondaires est proportionnel au niveau de sédation et au nombre de médicaments utilisés.

Le passé médical de l'enfant doit être reconstitué et son examen physique complet réalisé en vue de le classer selon les critères de l'*American Society of Anesthesiologists*. Les procédures de sédation doivent être réservées aux patients de classe I et II.

Il convient, sauf urgence confiée alors à l'anesthésiste, de savoir programmer le geste de sorte que cet impératif soit respecté. La durée du jeûne peut être un facteur limitant aux urgences. Le non-respect du jeûne est fréquent sans que dans des équipes expérimentées cela se soit accompagné d'une augmentation de l'incidence des effets secondaires. Cela tenait peut-être au fait que des sédations moins importantes avaient été réalisées pour ces enfants [5–7].

Le point le plus important du monitoring est l'observation clinique de la ventilation (nez, bouche, mouvements thoraciques). Les sédations sont pratiquées dans un environnement adapté c'est-à-dire doté des fluides, de l'aspiration, d'un chariot de réanimation avec au minimum, un ballon et des masques, un appareil de mesure en continu de la saturation en oxygène, un scope. La saturation en oxygène dépend de la fréquence cardiaque et l'oxygénation, mais elle ne renseigne pas directement sur la ventilation. La capnographie est la seule technique non invasive permettant d'évaluer les fonctions ventilatoires. Ces appareils peuvent enregistrer le CO₂ expiré et la fréquence respiratoire. La diminution du CO₂ expiré et la modification de la morphologie des cycles ventilatoires permettent de détecter les épisodes d'hypoventilation avant que ne survienne une baisse de la saturation. Les constantes doivent être notées toutes les 5 minutes avant la procédure, pendant celle-ci, pendant la période de réveil et ce, jusqu'à la sortie.

L'administration systématique d'oxygène pendant la procédure reste débattue. Elle réduit l'importance des épisodes d'hypoxie mais elle retarde la détection des épisodes d'apnées.

La sortie est autorisée lorsque l'enfant a retrouvé une conscience et un niveau d'activité habituels, si ses constantes vitales sont stables. Il doit être capable de se lever seul (s'il est en âge de le faire), de s'alimenter sans vomir, être confié à ses parents ou un adulte responsable de lui, muni d'instructions écrites sur la nature des activités autorisées et les raisons de reconsulter. Il est nécessaire d'avoir une check-list des items à valider pour la sortie.

2. Qui doit prendre en charge ces enfants ?

Ces prises en charge doivent être assurées par des anesthésistes, des réanimateurs ou les médecins des urgences formés à la réanimation et ayant l'expérience du maniement de ces médicaments [8,9]. En pratique, la disponibilité des anesthésistes ou des équipes consacrées à la prise en charge de la douleur est insuffisante pour faire face à l'activité non programmée des urgences 24 heures sur 24. Il est donc indispensable que les équipes de pédiatres placées en première ligne acquièrent la formation théorique et pratique indispensable à ces situations. Ce doit être une équipe familière des pratiques de réanimation, capable d'identifier et de traiter immédiatement les complications cardiorespiratoires notamment les dépressions respiratoires, les apnées, les obstructions des voies aériennes, les vomissements, une hypersalivation. La pharmacologie des médicaments doit être connue. Un minimum de 2 personnes est nécessaire, l'une d'entre elles étant chargée de surveiller l'enfant sans interruption c'est-à-dire être entièrement consacrée à cette tâche. Il s'agit avant tout de formaliser des organisations et de structurer des équipes.

3. Conclusion

Les situations douloureuses sont fréquentes aux urgences et notamment toute la traumatologie. Les gestes douloureux sont en général brefs. La plupart des interventions thérapeutiques peuvent être immédiatement interrompues si l'état du patient devient soudainement incompatible avec la poursuite du geste. Les compétences des pédiatres et des infirmières nécessaires aux procédures de sédation et d'analgésie doivent faire partie du bagage que tout personnel travaillant aux urgences doit posséder. L'absence de formation des médecins comme des infirmières des urgences, l'insuffisance des programmes d'évaluation des processus d'antalgie en vigueur au sein de l'évaluation des pratiques professionnelles, le très faible nombre de travaux consacrés à la douleur aux urgences pédiatriques, par endroits une phobie à l'égard des opiacés, une méconnaissance des effets secondaires des opiacés comparés à ceux des anti-inflammatoires non stéroïdiens, une sous-estimation trop fréquente de la douleur par les soignants étaient les facteurs limitant le développement de prises en charge adaptée [10].

Il reste à mettre en place des programmes de formation et de qualification des médecins pédiatres des urgences de sorte que la réalisation des blocs sensitifs locorégionaux et des procédures de sédation-analgésie efficaces et sécurisées permettent une antalgie efficace des enfants pendant leur séjour aux urgences.

Références

- [1] Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002;347:1094–103.

- [2] American Society of Anesthesiologists. Task Force in sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002;96:1004–17.
- [3] American Society of Pediatrics. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: addendum. *Pediatrics* 2002;110:836–8.
- [4] American Society of Pediatrics. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992;89:1110–5.
- [5] Hoffman GM, Nowakowski R, Troshynski TJ, et al. Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists process model. *Pediatrics* 2002;109:236–43.
- [6] Babl FE, Puspitadewi A, Barnett P, et al. Preprocedural fasting state and adverse events in children receiving nitrous oxide for procedural sedation and analgesia. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:736–43.
- [7] Roback MG, Bajaj L, Wathen JE, et al. Preprocedural fasting and adverse events in procedural sedation and analgesia in a pediatric emergency department: are they related? *Ann Emerg Med* 2004;44:454–9.
- [8] Krauss B, Green SM. Sedation and analgesia for procedures in children. *N Engl J Med* 2000;342:938–45.
- [9] Flood RG, Krauss B. Procedural sedation and analgesia for children in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2003;21:121–39.
- [10] Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2004;43:494–503.

Table ronde : L'enfant, adulte de demain (2) (GPG)

Les enfants de l'aide sociale à l'enfance, 20 ans après

Children in foster and residential care, 20 years later

B. Samson

Pôle enfance et famille, direction de l'enfance et des actions éducatives, 13–15, rue Gustave-Eiffel, 94011 Créteil cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Protection enfance ; Placement familial ; Devenir à long terme

Keywords: Evaluation studies; Child welfare; Foster home care

Il était une fois les enfants de l'Assistance. Plus tard, ils se sont appelés les enfants de la Dass. Puis maintenant, les enfants de l'Aide sociale à l'enfance. Quel que soit leur nom, ils ont tous été à un moment ou l'autre de leur vie séparés de leur famille pendant un temps plus ou moins long et « placés », et ils se sont souvent sentis à ce titre stigmatisés.

Évaluer les effets du placement sur l'enfant devenu adulte pose de nombreux problèmes conceptuels et méthodologiques. Depuis 1960, quelques études longitudinales ont vu le jour en France et ont pu aborder les effets à long terme du placement qui mettent en lumière le devenir adulte. Ce type d'études n'est pas fréquent car elles posent, selon Corbillon et al. [1], 4 types de difficultés : la localisation des sujets à l'âge adulte ; l'obtention de leur coopération ; l'appariement avec un groupe témoin ; le choix des instruments de mesure de l'adaptation sociale adulte.

1. Que sont devenus les 120 000 enfants de 0 à 21 ans qui étaient confiés à l'ASE il y a 20 ans ?

Leurs parcours de vie sont très variés. Après un temps d'accueil à l'ASE très variable, ce sont des adultes entre 20 et 41 ans. Peut-être certains sont-ils devenus médecins, voire même pédiatres et je les salue tous chaleureusement. Je n'ai

aucune statistique précise à vous communiquer concernant cette cohorte très hétérogène car leur seul point commun est d'avoir été confiés à l'ASE et heureusement, l'éthique interdit leur fichage définitif. Cependant, je me suis intéressée à quelques études parues en France depuis 1990, dans lesquelles les entretiens avec des adultes « ex-placés » tiennent une grande place.

Avant d'étudier leur devenir, je dois vous présenter ces enfants « confiés » à l'Aide sociale à l'enfance. Actuellement, en France, pour 1000 jeunes de 0 à 21 ans, on enregistre en moyenne 17 bénéficiaires de l'ASE, et parmi eux, une faible majorité (51 %) de jeunes accueillis à l'ASE [2]. Je ne vous parlerai pas des autres, vivant dans leur milieu familial, qui bénéficient uniquement de mesures éducatives à domicile. Et je ne compte pas les très nombreux enfants mineurs dont les familles bénéficient d'aides financières de l'ASE au titre de la prévention.

2. Qu'est-ce que l'Aide sociale à l'enfance (ASE) ?

L'ASE est un service dont la mission première, mission obligatoire, est la prévention et la protection de l'enfance. Depuis la loi de décentralisation du 22 juillet 1983, chaque département est responsable de ce service, en assure le financement et l'organise sur une base territoriale. Les textes régissant l'ASE figurent dans le Code de l'action sociale et des familles (Livre II, Titre II).

Adresse e-mail : brigitte.samson@cg94.fr (B. Samson).

3. Qui sont les enfants confiés à l'ASE ?

3.1. Le nombre des enfants pris en charge a varié au fil des ans

En 1833, le service des enfants assistés accueillait 130 945 enfants trouvés, abandonnés ou orphelins pauvres. Le Tableau 1 propose un essai de reconstruction statistique des enfants (0–21 ans) confiés de 1910 à 2005 [2,3].

3.2. Ces enfants ont presque tous des points communs

Avant leur placement, ils ont vécu 1 ou plusieurs traumatismes, subi des carences, et sont le plus souvent issus d'une famille dite « à problèmes multiples ». Ils constituent cependant une population très hétérogène, à plusieurs titres.

3.2.1. Ces enfants n'ont pas tous le même statut car les mesures de placement à l'ASE sont de 3 types [2]

- les mesures administratives sont décidées par le président du conseil général sur demande ou en accord avec la famille. Ce sont les accueils provisoires de mineurs, les accueils provisoires de jeunes majeurs et les pupilles de l'État ;
- les mesures judiciaires sont décidées par le juge des enfants. L'enfant est alors confié au service de l'ASE qui détermine les modalités de son placement. Elles comprennent le placement à l'ASE par le juge au titre de l'assistance éducative (mesures les plus fréquentes) ou de l'ordonnance de 1945 sur l'enfance délinquante, la délégation de l'autorité parentale à l'ASE, le retrait partiel de l'autorité parentale et la tutelle d'État déferée à l'ASE ;
- les placements directs comprennent le placement par un juge auprès d'un établissement ou auprès d'un tiers digne de confiance et la délégation de l'autorité parentale à un particulier ou à un établissement. Dans le cas d'un placement direct, le service d'aide sociale à l'enfance n'est que le payeur de la mesure.

3.2.2. Leur premier accueil à l'ASE se déroule à des âges différents

De la naissance à la majorité, les enfants confiés à l'ASE ont un âge moyen de 11,5 ans. Un enfant sur 7 à moins de 6 ans, 1 sur 7 est un jeune majeur.

Tableau 1

Essai de reconstruction statistique des enfants (0–21 ans) confiés de 1910 à 2005 [2,3]

	1910	1950	1987	1998	2005
Enfants confiés (Assistance, Dass, puis ASE)	155 300	130 000	120 000	110 796	116 774
Par mesures judiciaires	1800	10 000	70 000	81 938	87 207
Par mesures administratives	153 500	120 000	50 000	28 858	29 567
Dont pupilles de l'État	150 000	100 000	9500	3500	3000
Placements directs			27 000	26 192	21 585
Enfants accueillis à l'ASE			147 000	136 988	138 359

3.2.3. La durée de leur placement

Elle peut aller de quelques jours à de nombreuses années et ils quittent donc l'ASE à des âges très variables. Depuis plusieurs années, la durée moyenne de placement diminue : de 5–6 ans en 1998–1999 à 3–4 ans aujourd'hui. Ils sont accueillis à l'ASE pour des motifs variables, la plupart pour risques de danger : carences ou difficultés éducatives, maladies mentales des parents, certains ont été gravement maltraités. Les adolescents sont souvent confiés à l'occasion de conflits majeurs avec leur famille.

3.2.4. Leurs lieux d'accueil et leurs modes de prise en charge sont également très divers

Accueil en pouponnières, en foyers collectifs éducatifs ou en établissements spécialisés, vie en familles d'accueil ou en lieux de vie (lieux d'accueil non traditionnels), le tout panaché de visites de leurs parents avec ou sans hébergement à leur domicile, sans compter les ruptures dans les prises en charge, très traumatisantes et les retours en famille, définitifs, ou parfois malheureusement suivis de nouveaux placements.

Sur le plan de l'éducation, un certain nombre relève de la Maison départementale des personnes handicapées, comme 110 des 700 enfants accueillis par des familles d'accueil de l'ASE dans le Val-d'Oise. Ce taux de 28 % est nettement plus élevé que dans la population générale des enfants. Ces enfants relèvent alors d'une double prise en charge.

4. Que cherchons-nous à savoir sur leur devenir ?

4.1. Quels adultes sont-ils devenus ?

Quel est leur état de santé, somatique et psychique ? Freud traduisait la notion de santé psychique par « la capacité d'aimer et travailler », aimer signifiant avoir des relations avec autrui sans trop de destruction de l'autre ou par l'autre, travailler incluant les notions d'apprentissage. Sont-ils capables de mener une vie normale, autonome ? Quelle est la qualité de leur insertion sociale, professionnelle ? Doit-on vraiment parler d'échec de la protection de l'enfance, comme le souligne Berger [4] ?

4.2. Quels parents sont-ils devenus ou deviendront-ils ?

Ces adultes reproduisent-ils vis-à-vis de leurs propres enfants les processus de carences, de maltraitances dont ils ont été victimes ? Y a-t-il un phénomène de répétition transgénérationnelle allant jusqu'au placement ?

Cette crainte, (ce fantasme ?) de répétition est renforcée par les regards rétrospectifs. Pour quelques enfants, la construction de leur génogramme fait apparaître des dysfonctionnements familiaux majeurs, transmis sur plusieurs générations, avec répétition des traumatismes, des placements et confusion des rapports parents–enfants. Ce sont des systèmes familiaux pervers, un des buts du placement est d'en stopper le phénomène de répétition.

5. Quelques études

- Fourdrinier [5] a repris 22 études françaises et étrangères, réalisées entre 1924 et 1996. Elle les a résumées et présentées dans des tableaux comparatifs. La comparaison était rendue difficile du fait de leur diversité, des changements de prise en charge au fil des années, et de la spécificité de chaque étude. Les situations observées ne sont pas aussi critiques que de nombreux écrits de type clinique ou social le suggéraient. Le devenir des ex-placés n'est pas tellement éloigné de la population de comparaison, qui est parfois un groupe témoin, parfois la population générale de même âge. L'ensemble des recherches indique les effets réparateurs de placements stables étayés par des prises en charge psychopédagogiques. Les différentes études sur le devenir des enfants confiés montrent que, globalement, la reproduction des phénomènes de maltraitance ou de placement ne concerne qu'un faible pourcentage de ces adultes ex-placés. Selon Corbillon et al. [1], ce qui serait vécu avant le placement en termes de carences, de traumatismes, aurait plus d'effets à long terme, que l'effet séparation ;
- Coppel et Dumaret [6] ont sélectionné 63 personnes parmi 5388 jeunes accueillis et sortis entre 1960 et 1978 de l'œuvre Granger : sujets ayant vécu au moins 5 ans en famille d'accueil, ayant quitté le placement depuis plus de 5 ans, ayant au moins 23 ans lors de l'enquête. Parmi les 63 jeunes sélectionnés, 45 jeunes se sont prêtés à des entretiens. Ils ont été confrontés aux souvenirs de leurs familles d'accueil, de l'équipe du placement familial et au matériel recueilli dans les dossiers. Leur insertion est ici évaluée à l'aide d'une échelle globale d'insertion. Ce travail montre les effets réparateurs et organisateurs d'un placement familial spécialisé, si ce placement a été stable, d'une durée suffisante, et assorti d'une prise en charge psychopédagogique. Cette étude montre que ces jeunes adultes ont acquis une capacité à s'intégrer socialement, même s'ils appartiennent à une frange fragile de la population ;
- Mouhot [7] a étudié la situation de 49 jeunes adultes, de 19 à 34 ans, tous séparés de leurs parents dans l'enfance, dont 32 avant l'âge de 3 ans et placés en famille d'accueil pendant au moins 5 ans. Ils ont été choisis parmi ceux dont l'ASE du Doubs connaissait le mieux la situation au moment de l'enquête. Seuls 23 ont plus de 21 ans. L'étude a été réalisée sous forme d'entretiens individuels et souligne

l'importance de soutenir ceux qui le demandent, longtemps après leur majorité ;

- Frechon [8] a étudié la population d'un foyer qui n'accueille que des jeunes filles, le plus souvent très déstructurées, à l'adolescence. L'étude réalisée, qui a donné lieu à une thèse de doctorat, a concerné l'ensemble des jeunes accueillies plus de 6 mois, sur une période de 14 ans jusqu'en 1996. Sur 136 dossiers archivés, 68 jeunes femmes ont accepté de répondre à un questionnaire. Enfin, parmi les 68 enquêtées, 30 ont passé un entretien de type récit de vie permettant d'approfondir les connaissances sur leurs perceptions du passage au foyer le Caligo, mais aussi de mieux comprendre leur insertion adulte. Le devenir de ces jeunes femmes n'est pas très éloigné des populations du même âge mais pour en arriver à cette situation, celles-ci ont souvent et précocement traversé une période difficile après leur dernière prise en charge par la protection de l'enfance. L'absence ou la faiblesse de solidarité familiale à une période de la vie où elle est souvent très sollicitée par les jeunes en est la principale raison.

6. En guise de conclusion

En attendant que progresse l'évaluation du devenir des enfants confiés à l'ASE, nous pouvons tirer des enseignements des travaux déjà publiés. J'insisterai sur leur prise en charge, nécessitant une véritable alliance thérapeutique. En effet, la séparation seule, qui protège l'enfant, ne peut suffire. Ces enfants ont besoin que se mette en place, pour eux, et avec leurs parents quand c'est possible, un réseau de soins de qualité, dans la continuité, pour lesquels les pédiatres, aux côtés des éducateurs et des psychiatres, ont un rôle majeur à jouer.

Références

- [1] Corbillon M, Assailly JP, Duyme M. Le placement à l'aide sociale à l'enfance, la reproduction intergénérationnelle. Les cahiers du CTNERHI, n° 37, 1987.
- [2] Chastenot B, Trespeux F. Les bénéficiaires de l'aide sociale départementale en 2005, Drees, Études et résultats, N° 514, août 2006.
- [3] Ruault M, Callegher M. « L'aide sociale à l'enfance : davantage d'actions éducatives et de placements décidés par le juge », Drees, Études et résultats, N° 46, 2000.
- [4] Berger M. L'échec de la protection de l'enfance. Paris: Dunod; 2004.
- [5] Fourdrinier C. In: Que sont-ils devenus, In : actes des journées d'études « Adolescence et suppléance familiale » des 26–27 novembre 1998, Reims. IRTS Champagne-Ardenne; 1999.
- [6] Dumaret AC, Coppe LM. Que sont-ils devenus ? Les enfants placés à l'œuvre Granger. Analyse d'un placement familial spécialisé. Toulouse: Erès; 1995.
- [7] Mouhot F. In: « Le devenir des enfants de l'Aide sociale à l'enfance » In : Devenir (vol. 13, N° 1). 2001. p. 31–66.
- [8] Frechon I. Être placées à l'adolescence... et après ? Témoignages et devenirs de jeunes filles ayant vécu au foyer « le Caligo », AERES–diffusion, Études et recherches, N° 4, 2001.

Table ronde : L'enfant, adulte de demain (2) (GPG)

Allergie alimentaire : enfant ou toute la vie ? Food allergy: during childhood or all the life?

F. Rancé

Service d'allergologie et pneumologie, hôpital des enfants, TSA 70034, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31026 Toulouse cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Allergie alimentaire ; Eczéma

Keywords: Food allergy; Eczema, atopic; Child

Les allergies alimentaires débutent dans la petite enfance. Les 3/4 d'entre elles guérissent. Néanmoins, les allergies à l'arachide, aux fruits à coque, aux crustacés et aux poissons ont tendance à perdurer. De plus, un enfant allergique a un risque de développer ultérieurement d'autres manifestations atopiques. C'est la carrière de l'allergique. Les particularités concernant les associations allergie alimentaire et eczéma atopique ou asthme sont soulignées.

1. De l'enfance à l'âge adulte

Chez le jeune nourrisson, l'allergie alimentaire et la dermatite atopique représentent les premières manifestations de l'atopie. Par la suite, se développent des sensibilisations respiratoires avec asthme et rhinite. C'est la marche de l'atopie plus communément appelée la carrière de l'allergique [1].

Une simple sensibilisation alimentaire chez le nourrisson (tests cutanés et/ou biologiques positifs), sans manifestation clinique d'allergie alimentaire, est le témoin d'un terrain atopique. L'allergie, le plus souvent pour les pneumallergènes, s'exprimera quand l'enfant grandira. La positivité des prick-tests à l'œuf au cours de la première année de vie est fortement associée au développement ultérieur d'un eczéma et d'un asthme. À l'âge de 7 ans, l'eczéma est 4,25 fois plus fréquent quand les prick-tests à l'œuf au cours de la première année de vie étaient positifs et l'asthme 2,23 fois plus fréquent.

L'histoire naturelle de l'allergie alimentaire est encore mal connue. La plupart des allergies alimentaires sont acquises à

l'âge de 1–2 ans. Puis la prévalence des allergies alimentaires décroît pour être stable à l'âge adulte [2]. L'âge moyen de guérison, ainsi que le pourcentage d'enfants qui voient disparaître leur allergie alimentaire, est fonction des aliments.

De manière générale, les allergies au lait de vache, à l'œuf, au blé et au soja guérissent. En revanche, les allergies à l'arachide, aux fruits à coque, aux poissons et crustacés ont tendance à persister [3]. Le mécanisme de la tolérance n'est pas totalement élucidé. Le rôle de la maturation du système immunitaire digestif est avancé. On cite aussi la réponse spécifique IgE et la nature des épitopes [4]. Les allergies durables sont liées à des épitopes linéaires alors que les allergies qui guérissent font appel à des épitopes séquentiels (allergies au lait de vache ou à l'œuf). La concentration des IgE spécifiques diminue dans le temps chez les enfants qui guérissent.

À titre d'exemple, chez les enfants qui présentent des allergies alimentaires multiples, l'allergie au lait de vache disparaît dans 80 % des cas et la tolérance apparaît à un âge moyen de 2 ans 3 mois. Pour l'œuf, l'allergie disparaît dans 52,7 % des observations, la tolérance apparaît à un âge moyen de 3 ans 1 mois [5]. Quand un nourrisson a présenté une allergie aux protéines du lait de vache, il manifestera plus souvent une allergie alimentaire pour un autre aliment. Ainsi, 15 % de ces nourrissons qui présentent des réactions d'hypersensibilité au lait de vache garderont leur allergie au lait au cours de leur 2^e décennie et 35 % d'entre eux auront des réactions allergiques envers d'autres aliments.

2. Relation eczéma et allergie alimentaire

La dermatite atopique (DA) est de plus en plus fréquente. Les données épidémiologiques françaises les plus récentes éta-

Adresse e-mail : rance.f@chu-toulouse.fr (F. Rancé).

blies à partir d'une enquête internationale estiment la prévalence cumulée de la DA entre 21 et 25,1 % [6].

Il existe 2 formes d'eczéma atopique en fonction de l'association éventuelle à une réaction dépendante des IgE. Les signes cliniques sont identiques, mais les 2 formes se différencient sur les caractères génétiques et les mécanismes physiopathologiques. Les formes associées à une sensibilisation IgE-dépendante représentent 47 à 75 % des cas selon les études. Les patients ont des IgE totales élevées et des tests cutanés positifs pour les allergènes de l'environnement (aéroallergènes, aliments). Certaines discordances entre les études apparaissent liées aux définitions, qu'il s'agisse de la DA ou des rémissions.

Le facteur pronostique principal de l'évolution de la DA est la présence d'une sensibilisation comme l'attestent les travaux récents d'Illi et al. [1]. Nous avons évalué 284 enfants atteints de DA, âgés en moyenne de 4,6 ans [7]. L'exploration allergologique était réalisée dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire effectuée conjointement par un dermatologue allergologue et un pédiatre allergologue. Elle comprenait la recherche de manifestations d'hypersensibilité immédiate par la réalisation de prick-tests aux aéroallergènes et aux aliments, et de manifestations d'hypersensibilité retardée par les tests épicutanés lus à 48 et 72 heures selon les critères de l'ICDRG avec une recherche systématique de pertinence. Les enfants ont été revus à 6 semaines, à 1 et 2 ans. Une nouvelle exploration allergologique était conduite de manière identique au suivi de 2 ans. À la visite initiale, 24,3 % des enfants étaient considérés asthmatiques et 8,6 % d'entre eux avaient une rhinite allergique. Une allergie de contact était objectivée chez 53,8 % des enfants, alors que 32,3 % étaient sensibilisés aux allergènes et une allergie alimentaire prouvée par test de provocation par voie orale dans 28,4 % des cas. L'analyse statistique a enregistré une association significative entre la sévérité de la DA et la positivité des tests allergologiques. L'allergie de contact était plus fréquente chez les grands enfants (âge moyen 4 ans, $p < 0,05$) alors que l'allergie alimentaire concernait des enfants jeunes (âge moyen 2 ans, $p < 0,0001$). Les enfants évalués au suivi de 2 ans présentaient un asthme dans 23,4 % des cas et une rhinite allergique pour 23,4 % de l'effectif. Une allergie de contact était enregistrée chez 40 % des enfants, une sensibilisation aux aéroallergènes dans 38,3 % des cas et une allergie alimentaire prouvée a été relevée chez 4,2 % d'entre eux. Les conclusions sont les suivantes : l'allergie en général concerne des enfants souffrant d'eczéma de forme modérée à sévère, l'allergie alimentaire est l'apanage des enfants jeunes, la plupart des allergies alimentaires guérissent, et l'incidence des allergies respiratoires augmente avec l'âge.

En définitive, si un facteur allergique entretient la DA de 1 enfant sur 2, il faut considérer que l'eczéma et les allergies, en particulier l'allergie alimentaire, sont 2 maladies associées.

3. Relation asthme et allergie alimentaire

Les symptômes respiratoires font partie du tableau clinique de l'allergie alimentaire, isolément ou le plus souvent dans le cadre d'une atteinte de plusieurs organes cibles définissant l'anaphylaxie. La reconnaissance de l'allergie alimentaire

chez les enfants asthmatiques est indispensable pour une prise en charge adaptée.

La prévalence de l'allergie alimentaire au cours de l'asthme est différente selon que l'on considère l'asthme lié à une allergie alimentaire et l'asthme avec allergie alimentaire. La prévalence de l'asthme par allergie alimentaire se situe entre 2 % (tous âges confondus) et 10 % (chez l'enfant) [8]. La présence de symptômes associés à l'asthme (eczéma, urticaire, rhinite, symptômes digestifs, syndrome oral) doit faire rechercher une allergie alimentaire.

Notre expérience établie chez 163 enfants asthmatiques et allergiques aux aliments, enregistre un asthme par allergie alimentaire prouvée par test de provocation par voie orale dans 9,5 % des cas et l'asthme est isolé dans seulement 2,8 % de l'effectif [8]. Ces résultats corroborent les données de la littérature. De plus, notre étude est en faveur de l'émergence d'allergènes nouveaux dans le déclenchement des manifestations respiratoires : kiwi, fruits à coque (noisette, noix de cajou) et épices comme l'ail.

Les allergènes alimentaires inhalés induisent un asthme dépendant des IgE présentes sur les mastocytes des voies aériennes. En revanche, les aliments ingérés qui, ayant franchi la muqueuse digestive, ont accès aux bronches sensibilisées n'entraînent pas toujours de réaction asthmatique. Les allergènes alimentaires peuvent entraîner des anomalies infracliniques de la muqueuse respiratoire et une hyper-réactivité bronchique. Il faut aussi prendre en considération les facteurs qui augmentent la perméabilité intestinale (viroses digestives, prise concomitante d'épices ou d'aspirine...), et du caractère biochimique des allergènes. À cet égard, certains allergènes plus hydrophobes comme l'arachide déclenchent plus facilement une réaction asthmatique. L'allergie alimentaire est presque toujours associée à des allergies aux aéroallergènes, il est difficile de dissocier les effets des aliments de ceux des pneumallergènes sur l'hyper-réactivité bronchique. Par ailleurs, la variabilité de l'obstruction peut masquer les effets bénéfiques d'une éviction alimentaire.

L'asthme, signe de l'allergie ou simplement associé à l'allergie, représente un facteur de risque majeur pour déclencher une réaction sévère lors d'expositions accidentelles. L'analyse des observations de choc anaphylactique et de décès après ingestion d'aliments chez l'enfant ou l'adolescent montre que la majorité sont asthmatiques [9]. Le décès survient par arrêt respiratoire d'un asthme suraigu et non par collapsus comme cela est observé au cours des anaphylaxies mortelles liées aux allergies aux venins d'hyménoptères ou aux allergies médicamenteuses. L'arachide et les fruits à coque sont en tête de liste des aliments à risque léthal. L'étude de Macdougall et al. [10] est démonstrative. Les auteurs ont répertorié 231 réactions induites par l'ingestion d'un aliment dont 51 réactions sont définies comme sévères (le patient a présenté un arrêt cardio-respiratoire nécessitant un remplissage ou a bénéficié de plus de 1 injection d'adrénaline ou de plus de 1 nébulisation de bronchodilatateur) ; 6 d'entre elles sont « presque fatales » du fait d'une intubation requise et 3 ont été mortelles. Les patients asthmatiques comparés aux sujets non porteurs d'asthme ont un risque de développer une réaction plus sévère multiplié

par un facteur 14,4 ($p = 0,0002$). Les fruits à coque sont cités en tête de liste, suivis par l'arachide et le lait de vache. En revanche, la gravité d'une première réaction n'est pas déterminante pour le pronostic des réactions aux réexpositions ($p > 0,05$). La quantité d'aliments ingérés, la voie d'exposition, le retard à la prise en charge et d'autres cofacteurs modulent vraisemblablement la sévérité des réactions aux réexpositions.

En pratique, chez toute personne atteinte à la fois d'allergie alimentaire et d'asthme, il faut instaurer un traitement de fond et surveiller étroitement la maladie asthmatique. De plus, un enfant allergique aux aliments et asthmatique doit avoir en sa possession de l'adrénaline [10]. Il est tout aussi essentiel de remettre à l'enfant et à l'entourage un plan d'action clair et précis en cas de réaction allergique par exposition accidentelle.

Références

- [1] Illi S, von Mutius E, Lau S, et al., Multicenter Allergy Study Group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763–70.
- [2] Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1631–7.
- [3] Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805–19.
- [4] Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:207–13.
- [5] Rancé F, Dutau G. Le syndrome d'allergies multiples. *Rev Fr Allergol* 1998;38:267–74.
- [6] Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al., ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733–43.
- [7] Rancé F, Giordano-Labadie F, Garat H, et al. A 2-year prospective follow-up study of 284 children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:S76–7.
- [8] Rancé F, Dutau G. Asthme et allergies alimentaires : à propos de 163 observations pédiatriques. *Arch Pediatr* 2002;9(Suppl 3):402–7.
- [9] Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191–3.
- [10] Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002;86:236–9.

Table ronde : L'enfant, adulte de demain (2) (GPG)

Passage en médecine adulte des adolescents et jeunes adultes infectés par le VIH en période périnatale

Transition in adult care for HIV perinatally infected adolescents and young adults

I. Funck-Brentano^a, F. Veber^a, L. Gailhoustet^b, J.-P. Viard^b, S. Blanche^{a,*}

^a *Unité d'immunologie et d'hématologie pédiatriques, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Necker-Enfants-malades, 49, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France*

^b *Service de maladie infectieuse et tropicale, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Necker-Enfants-malades, 49, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France*

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : VIH ; Adolescence

Keywords: HIV; Adolescents

La question de la transition du suivi médical en médecine d'adultes des adolescents et jeunes adultes souffrant depuis l'enfance de diverses pathologies chroniques fait l'objet depuis quelques années de nombreuses analyses [1,2]. La problématique spécifique de l'adolescent infecté par le VIH en période périnatale n'a encore été que très peu abordée [3]. L'épidémie de sida a débuté dans les années 1980 et a culminé en 1994, juste avant l'avènement de la prophylaxie durant la grossesse. On estime en 2007 qu'environ 1500 à 2000 enfants infectés par le VIH vivent en France. Les nouveaux cas de contaminations néonatales sont devenus rares, pas plus d'une vingtaine de cas par an, mais un nombre significatif d'enfants nés dans des pays de forte endémie et récemment installés en France sont régulièrement diagnostiqués comme étant infectés [4].

L'évolution naturelle de l'infection périnatale par le VIH n'est finalement pas très différente de celle observée chez l'adulte infecté. La constitution d'un déficit immunitaire sévère survient dans des délais très variables de quelques mois à plusieurs années de répllication virale mais ne permet que rarement une stabilité suffisante pour grandir sans traitement jusqu'à

l'âge adulte. Une analyse récente de la cohorte nationale EPF a ainsi montré que moins de 2 % des enfants infectés en période périnatale ne présentaient, à l'âge de 10 ans, aucun signe clinique et/ou biologique indicatif du démarrage d'un traitement antirétroviral. Le traitement antirétroviral tel qu'il est disponible depuis 1996 a totalement transformé ce pronostic péjoratif. La morbidité et la mortalité des enfants traités ont considérablement diminué, transformant l'infection en une situation médicale chronique, stable sur le long terme, permettant d'anticiper un passage dans le monde adulte pour la plupart des enfants [5]. Ce transfert est souvent redouté par la famille et par l'intéressé(e).

1. Des points communs

Beaucoup des considérations développées pour d'autres pathologies chroniques peuvent s'appliquer à l'infection par le VIH : anticipation de ce transfert suffisamment tôt, choix du moment optimal dans la vie de l'enfant dans un moment de stabilité clinique, biologique et psychologique, sans dogmatisme administratif de calendrier, choix à l'avance du nouveau lieu de suivi en concertation avec l'adolescent et annonce du nom du futur médecin pour que l'adolescent et ses parents aient le temps d'intégrer le projet du transfert, gestion coordon-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : blanche@necker.fr (S. Blanche).

née par les 2 équipes des quelques mois qui suivent la transition (articulation efficace des 2 dispositifs dans le transfert d'information, prévention d'un éventuel « échappement » au système de soin à l'occasion du transfert, rappel des perdus de vue par la pédiatrie), etc. Toutefois, certaines singularités du contexte de la maladie soulèvent des enjeux spécifiques dont 2 sont souvent au premier plan lors du transfert : la problématique du secret et celle de la sexualité du fait qu'il s'agit d'une maladie familiale, transmissible et stigmatisée [6–10].

2. Une infection familiale

L'infection périnatale par le VIH est une problématique familiale. Au moins 1 des 2 parents est infecté par le VIH ou est décédé du sida. Cette composante majeure très spécifique, abordée avec les intéressés dans le suivi pédiatrique, est parfois clairement intégrée par l'enfant mais parfois aussi complètement déniée. L'équilibre intrafamilial organisé autour des choses dites et non dites est toujours remis en question à cette occasion, le passage venant réactiver des angoisses liées aux secrets familiaux pour l'enfant et ses parents. Du côté des parents, la culpabilité d'avoir transmis le virus à l'enfant est ravivée ; l'inquiétude que l'enfant puisse à son tour contaminer autrui est majorée par le fait que le passage vient confirmer dans la réalité que l'enfant a atteint un développement qui lui permet une sexualité active. Enfin, le secret sur l'histoire intime de la contamination des parents qui avait été le plus souvent préservé jusqu'à présent est tout à coup menacé dans l'imaginaire parental : « qu'est ce que je vais devoir dire à mon enfant de mon histoire ? » En miroir le projet du passage active chez l'adolescent un travail de mémoire pour se présenter et raconter son histoire à son nouveau médecin. C'est l'occasion de faire émerger ses propres questions sur l'origine de la contamination de ses parents ; il s'inquiète aussi de ce qu'il pourra dire de sa maladie à son nouveau médecin sans trahir sa famille.

La période du passage favorise de la part de l'adolescent la production de nombreuses projections et interrogations sur son avenir, celui de ses parents et sur son futur suivi médical. L'état de santé de ses parents influence dorénavant davantage ses propres représentations sur sa santé future. De même la perception qu'a l'adolescent du suivi médical de son/ses parent(s) infecté(s) conditionne pour une part l'image qu'il se forge a priori de son futur médecin et de l'ambiance du lieu où il exerce. À ce titre, il ne faut pas négliger l'impact potentiellement très anxigène de certaines salles d'attente de médecine adulte. Par ailleurs, la question se pose d'une dissociation complète des soins de l'ex-adolescent et de celui de ses parents, de façon iconoclaste par rapport à toute l'approche de « soins familiaux intégrés » proposée préalablement. Très concrètement, nous pensons ainsi qu'il est préférable de proposer un centre de suivi différent — ou au moins avec un médecin différent — de celui des parents chaque fois que possible. Ce choix doit être expliqué à l'intéressé mais aussi aux parents qui peuvent avoir une position contraire.

En médecine adulte, les adolescents sont aussi amenés à côtoyer des adultes dont l'univers de références est parfois très éloigné des leurs, ce qui est susceptible d'activer de leur part de nouveaux questionnements identitaires et des inquiétudes sur le risque que leur entourage puisse se méprendre sur l'origine de leur contamination. À une période de la vie où l'identité sexuelle des jeunes est en cours de construction, donc labile, la confrontation à des adultes très différents de leurs références parentales peut être déroutante et s'ajouter à la peur d'être dorénavant suivi dans un lieu encore inconnu qui n'a plus rien à voir avec l'univers sécurisant et protégé de la pédiatrie. C'est pourquoi un certain nombre d'adolescents attache une grande importance à faire savoir que leur contamination remonte à la période de l'enfance et qu'ils n'en sont pas responsables. Ainsi peuvent-ils affirmer leur différence par rapport à la communauté des adultes qui se sont contaminés entre eux par voie sexuelle ou contact sanguin. D'ailleurs cette quête de reconnaissance de leur différence par rapport aux adultes récemment contaminés s'adresse aussi au nouveau médecin dont la réponse est déterminante pour l'alliance thérapeutique à établir.

3. Une maladie stigmatisée

À un âge où le lien social tient une place majeure dans la vie des adolescents, notamment parce que l'appartenance à des groupes sociaux leur permet de construire leur identité, ne pas se faire rejeter constitue un enjeu majeur de leur vie sociale et affective au quotidien. Aussi on peut estimer qu'environ la moitié d'entre eux opte pour la pratique du secret absolu sur leur infection pour ne courir aucun risque de stigmatisation de la part de l'entourage. Envisager la levée du secret et s'exposer à le faire est toujours une expérience de stress qui réactive les angoisses antérieures et peut s'accompagner d'affects dépressifs selon leur personnalité et leur histoire.

La peur du rejet et le poids du préjudice psychologique que représente à cette période de la vie le fait d'être porteur du VIH, comporte aussi des implications dans l'observance du traitement. L'oubli du traitement ou le choix de sauter une prise lors de vacances ou d'une soirée entre amis, est fréquent. Dénier sa séropositivité, éviter d'y penser et encore plus d'en parler est aussi un moyen efficace de lutter contre les difficultés psychologiques liées à la maladie et l'inobservance est alors souvent de mise.

4. Une sexualité difficile

Une des difficultés majeures de ces adolescents et jeunes adultes infectés par le VIH concerne leur sexualité. La question douloureuse de l'annonce ou non de leur séropositivité au début ou en cours d'une relation amoureuse, la crainte de la transmission du virus sont omniprésentes. Si certains adolescents n'échappent pas à la prise de risques, dans l'ensemble les adolescents sont très concernés par le risque de transmission à leur partenaire et cette crainte dicte leurs conduites. Ils ont tendance, notamment, à retarder l'échéance de la première

relation sexuelle. Certains expriment toute la problématique de l'ambivalence et les contradictions de cet âge, oscillant entre des périodes de longue abstinence et des phases au contraire de déni pendant lesquelles il arrive qu'ils ne prennent pas de précaution vis-à-vis du risque de transmission.

Enfin, les questions concernant la possibilité de mettre au monde des enfants sans les contaminer, et la responsabilité morale de procréer alors qu'on est soi-même malade et qu'on reproche à ses propres parents de l'avoir fait, sont très souvent débattues. Les adolescents se soucient de connaître les moyens de procréer sans contaminer le partenaire, ni l'enfant à venir et apprendre que ces moyens existent produit un effet dédramatisant. Pour les filles, la consultation chez une gynécologue alors qu'elles sont encore suivies en pédiatrie participe à la préparation du passage en service adulte. Cette consultation spécialisée a une valeur symbolique importante parce qu'elle participe à la reconnaissance du droit de ces jeunes filles à envisager une vie sexuelle et transmettre la vie.

5. Des transitions réussies, quelques échecs

L'expérience encore limitée de ces transferts de suivis de la pédiatrie vers la médecine adulte dans le contexte de l'infection par le VIH est globalement plutôt encourageante. Des échecs sont toutefois observés notamment à travers quelques jeunes adultes « perdus de vue » à cette occasion et qui reviennent dans le circuit médical à l'occasion d'une complication de leur infection. L'anticipation minutieuse de ce transfert en tenant compte de certaines spécificités ainsi qu'une bonne

coordination entre les équipes facilitent les conditions de ce transfert.

Références

- [1] Dommergues JP, Alvin P. Le relais entre pédiatres et médecins d'adultes dans les maladies chroniques de l'enfant. *Arch Pediatr* 2003;10:295–9.
- [2] Freed GL, Hudson EJ. Transitioning children with chronic diseases to adult care: current knowledge, practices, and directions. *J Pediatr* 2006; 148:824–7.
- [3] Miles K, Edwards S, Clapson M. Transition from paediatric to adult services: experience of HIV-positive adolescents. *AIDS Care* 2004;16:305–14.
- [4] Macassa E, Burgard M, Veber F, et al. Characteristics of HIV-infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr* 2006;165: 684–7.
- [5] Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport. Flammarion-Médecine-Sciences; 2006.
- [6] Funck-Brentano I, Veber F, Blanche S. L'infection de l'enfant et de l'adolescent par le VIH : aspects psychologiques. *Med Clin Pediatres* 2004;10:39–48.
- [7] Trocmé N, Vaudre G, Dollfus C, et al. Observance du traitement antirétroviral de l'adolescent séropositif pour le VIH. *Arch Pediatr* 2002;9: 1241–7.
- [8] Murphy DA, Durako SJ, Moscicki AB, et al. No change in health risk behaviors over time among HIV infected adolescents in care: role of psychological distress. *J Adolesc Health* 2001;29S:57–63.
- [9] D'Angelo LJ, Abdalian SE, Sarr M, et al. Disclosure of serostatus by HIV infected youth : the experience of the REACH study. *J Adolesc Health* 2001;29S:72–9.
- [10] Funck-Brentano I, Dalban C, Veber F, et al. Evaluation of a peer support group therapy for HIV-infected adolescents. *AIDS* 2005;19:1501–8.

Table ronde : L'adoption internationale (PDM)

Le parcours, les démarches des parents pour adopter un enfant

The course, steps of the parents for adopting a child

G. Douffet

Agence française de l'adoption, 19, boulevard Henri-IV, 75004 Paris, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Adoption

Keywords: Adoption

Chaque année en France ce sont plus de 10 500 personnes qui cherchent à obtenir un agrément en vue d'adopter un enfant pupille de l'État français ou étranger. Si 8500 obtiennent cet agrément, seuls 5000 vont pouvoir effectivement adopter (1000 en France et 4000 à l'étranger). L'agrément qui est délivré par le président du conseil général de chaque département est valable 5 ans (mais doit être confirmé chaque année par les postulants) et l'on estime le déficit cumulé à environ 25 000 personnes (couples ou célibataires) à la recherche d'enfants adoptables. Ces futurs parents vont devoir passer par différentes phases souvent vécues comme douloureuses et frustrantes. On pourrait résumer le parcours depuis la décision d'adopter jusqu'à l'arrivée de l'enfant selon la Fig. 1 (qui correspond à un parcours classique via un organisme autorisé pour l'adoption (OAA) ou l'Agence française de l'adoption (AFA).

La phase 1 est celle de l'obtention de l'agrément, véritable sésame qui peut durer quelques fois plus longtemps que les 9 mois légaux et atteindre 12 à 15 mois dans certains départements. Puis viennent le temps de la recherche de l'enfant tant désiré (phase 2) et la constitution des dossiers pour demander au pays choisi si ce dernier est en mesure de proposer un enfant. Le nombre de pupilles adoptables en France diminuant régulièrement, les adoptions à l'étranger ont doublé en 20 ans et ce sont plus de 72 000 enfants qui ont rejoint notre pays en 25 ans.

Les médias nous montrent souvent des centaines de milliers d'enfant qualifiés d'abandonnés lors des grandes catastrophes climatiques ou humaines. Cela ne signifie pas pour autant qu'ils soient légalement adoptables. Les lois internationales sur la protection des mineurs et la Convention de La Haye que la France a ratifiée comme 34 autres pays (au total 68 l'ont signée) sont là pour veiller au grain et éviter le plus possible un trafic commercial. Force est de constater que la France réalise 80 % de ses adoptions dans seulement 12 pays et que sur ces 12 pays, 6 seulement ont ratifié la Convention de La Haye (soit 1067 adoptions sur 4136 en 2005) L'origine des enfants se répartit inégalement : Europe 16 %, Amérique du Sud et Centrale : 22 %, Afrique : 26 %, Asie 36 %.

La phase 3 peut durer entre 18 mois et 3 ans selon le pays choisi et le nombre de dossiers en attente. N'oublions pas que la France n'est pas seule à vouloir adopter à l'étranger et que les pays anglophones y sont très actifs et souvent très généreux sur le plan humanitaire.

Depuis la loi sur l'adoption du 4 juillet 2005, les familles ont le choix entre 3 voies pour adopter à l'étranger : soit voir leur candidature retenue par un organisme autorisé pour l'adoption (OAA) privé, soit présenter leur dossier via l'Agence française de l'adoption (AFA) organisme public, soit se débrouiller seul et demander un visa adoption une fois l'adoption réalisée dans le pays de leur choix. Il faut savoir que le fait d'avoir ratifié, pour un pays, la Convention de La Haye, cela signifie (en théorie) que les familles adoptantes doivent passer, soit par un OAA privé (40 autorisés en France), soit par l'AFA et que les démarches strictement individuelles qui consistent à cher-

Adresse e-mail : guy.douffet@agence-adoption.fr (G. Douffet).

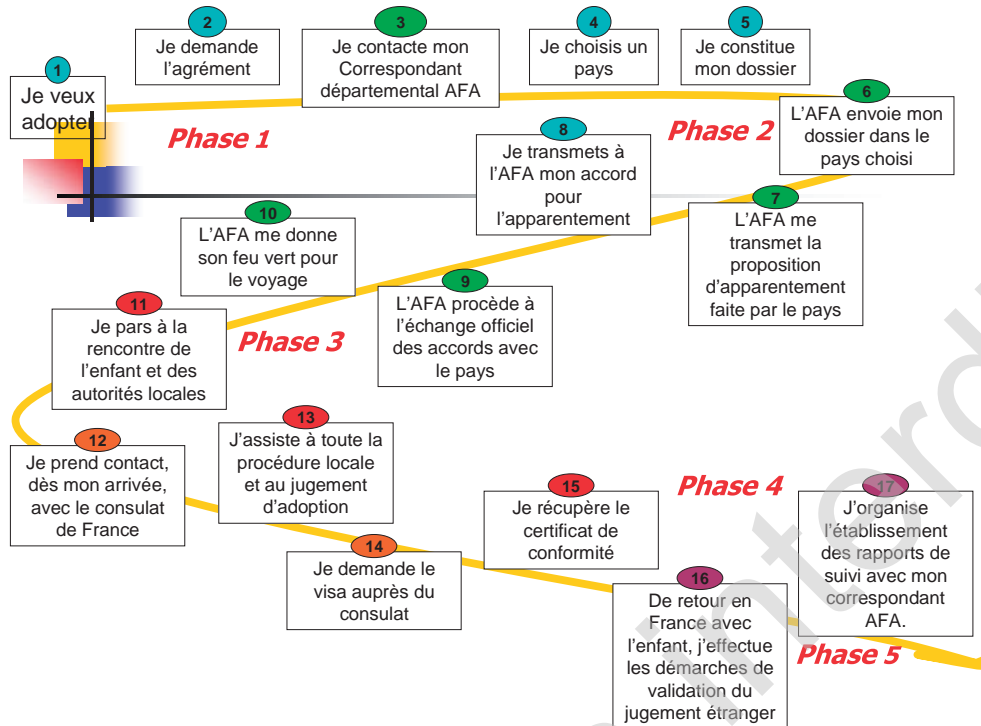


Fig. 1. Parcours depuis la décision d'adopter jusqu'à l'arrivée de l'enfant.

cher un enfant dans le pays ne peuvent plus s'effectuer. Dans les pays de La Haye, les autorités centrales s'occupant d'adoption doivent, une fois le dossier d'une famille retenu, proposer un appariement entre un enfant et cette famille qui accepte ou non la proposition. Le but est d'éviter une pression d'ordre financière sur la famille. Mais toute démarche d'adoption à un coût (en dehors des déplacements et logement dans le pays) dû aux frais administratifs et judiciaires, aux frais d'entretien des enfants ou aux frais administratifs de constitution de dossier demandés par les OAA. Seule l'AFA propose ses services gratuitement du fait de sa subvention de fonctionnement de 4 millions € versée par le ministère de la Famille chaque année.

La phase 4 nécessite encore de la patience, car la transcription du jugement effectuée à l'étranger peut encore être remise en cause du fait de la véracité de certains documents étrangers. En cas d'abandon de l'enfant par les parents, le consentement « éclairé » sur l'avenir de l'enfant n'est pas toujours crédible et les parents peuvent se heurter à un refus de transcription d'une adoption plénière. Quant à la dernière phase de ce long parcours, elle dépend entièrement de la bonne volonté des parents adoptifs de respecter leurs engagements d'envoyer régulièrement des nouvelles de leur enfant dans son pays d'origine.

Encore trop de parents ne respectent pas les engagements signés lors de l'adoption de leur enfant à l'étranger, ce qui indispose les pays qui se ferment à l'adoption des français et pénalise les futurs adoptants.

Certains ont souhaité que le nombre d'adoption à l'étranger double au cours des prochaines années. Gageons que si la nouvelle loi améliore la qualité de l'information et de l'accompagnement des familles, elle ne puisse atteindre un tel objectif aussi généreux soit-il pour les familles. En effet, les pays donateurs se développent économiquement à un rythme soutenu et les conditions de vie s'améliorant les adoptions intranationales augmentent considérablement. Le flux ne dépend donc pas de la France, mais de la bonne volonté de ces 70 pays qui nous proposent des enfants dans un environnement « concurrentiel » entre pays demandeurs.

Complément de lecture

- Collectif. Sur le chemin de l'adoption. Agence française de l'adoption; 2006.
- Adopter un enfant. DGAS. 2006.
- Statistiques de la mission pour l'Adoption internationale 2005.

Table ronde : L'adoption internationale (PDM)

L'accueil dans une société généreuse et une famille bienveillante

The adoption in a generous society and a kind family

J.-V. de Monléon

Consultation d'adoption Outremer-Pédiatrie-I, hôpital d'enfants, CHU de Dijon, 10, boulevard Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 21079 Dijon cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Adoption ; Éthique

Keywords: Adoption; Ethics

L'adoption est à la mode. Les magazines populaires nous ressassent tous les mois, les actes généreux de vedettes de la chanson française ou de stars hollywoodiennes qui viennent d'adopter un enfant d'un pays défavorisé. L'inauguration, il y a quelques mois, de l'Agence française de l'adoption et les différentes lois de 1996, 2001 et 2005, laissent à penser que l'adoption a une place importante, voire privilégiée dans notre société française, société qui semble donc généreuse vis-à-vis de l'adoption et des petits adoptés.

Pourtant, l'adoption est encore très mal acceptée dans la France du XXI^e siècle. D'autres sociétés — en Afrique subsaharienne ou dans le Pacifique — la pratiquent depuis longtemps. Il n'y a pas, là-bas, le même regard sur les familles adoptives, et les « liens du sang » y sont moins sacralisés. Notre puissance économique et militaire nous fait souvent oublier que les bons exemples sont parfois ailleurs. Nous ne sommes pas encore capables de considérer la filiation adoptive comme une parentalité à part entière [1,2]. Le quotidien des familles adoptives nous le montre souvent.

La différence ethnique, fréquente dans l'adoption internationale, n'est pas toujours acceptée par autrui. Il est fréquent d'entendre qu'un enfant adopté, qui vient de loin, ne pourra jamais trouver sa place en France : « le pauvre, il arrive trop tard, il a son pays dans le sang, on ne connaît pas ses gènes ». Sous cette fausse commisération, c'est bien du racisme qui se cache. Comme si une naissance sous d'autres latitudes était

bien plus importante que l'éducation transmise par des parents français et que l'instruction de la République. Mais peut-être que cette affirmation n'est pas infondée, et sans doute est-il préférable de rester dans une société moins favorisée mais plus généreuse.

À cela se rajoute la grande angoisse collective et mythique de notre société : être séparé de ses parents [1]. Quand un enfant est retrouvé dans la rue, c'est au Petit Poucet que l'on pense et les manifestations de pitié, de colère qui en résultent, montrent le peu d'évolution de nos pensées. Face à un individu né sous le secret, nous nous souvenons des errances de Rémi du roman « Sans famille » ou d'Oliver Twist, du roman homonyme et de leurs souffrances, qui ne s'arrêteront que quand ils retrouveront leur mère de naissance, qui à chaque fois est une riche aristocrate bien sûr.

Notre société est trop marquée par le biologique. Les progrès de la génétique semblent objectiver la place des liens du sang. C'est pourtant un généticien qui nous rappelle, dans ses écrits sur l'adoption, que beaucoup trop d'importance est donnée au biologique par rapport au culturel et à l'affectif [3].

Cette importance du biologique apparaît aussi évidente avec les nombreuses polémiques relatives à l'accouchement sous le secret. Sa suppression est souvent évoquée, le Conseil national d'accès aux origines personnelles a été créé comme pour l'excuser. S'il est légitime pour beaucoup d'adoptés de savoir d'où ils viennent, le dérapage est rapide et la légitimité de la famille adoptive bafouée. En 2006, pour la première fois en France, une adoption plénière, censée être irrévocable, a été cassée. Cette décision témoigne d'un grave état de fait, au-

Adresse e-mail : jvm@chu-dijon.fr (J.-V. de Monléon).

delà des disputes juridiques pour savoir si un enfant, qui n'a pas de mère légale, car né sous X, peut avoir un père. En effet, pour les magistrats qui ont pris cette décision, les souffrances d'un enfant qui risque d'être séparé de ceux qu'il considère depuis ses premiers mois comme son papa et sa maman doivent s'effacer devant les droits d'un géniteur.

Dans le même ordre d'idée, on peut s'interroger sur la mise en avant incessante des 2 formes d'adoption : simple ou plénière. Pourtant la différence est infime, et concerne surtout des questions d'héritage, importantes mais secondaires par rapport aux enjeux de l'adoption. Cette différence ne touche en rien l'aspect affectif de l'adoption. L'adoption plénière ne veut pas dire obligatoirement que tous les liens seront coupés avec les origines et la famille de naissance de l'enfant. Elle lui permet plutôt une meilleure sécurité financière et une meilleure intégration grâce à l'acquisition de la nationalité et du nom de sa famille adoptive. Pourtant, alors qu'il y a de plus en plus d'adoptions, il y a de moins en moins d'adoptions plénières en valeur absolue, comme en valeur relative. En 1988, d'après les chiffres du ministère de la justice, 57 % des adoptions étaient plénières, contre seulement 36 % en 2003.

La sémantique couramment employée dans les médias, et reprise dans le langage courant montre au mieux une méconnaissance de l'adoption, au pire un refus de sa réalité. Parler de « parents biologiques » ou de « parents de naissance » n'est peut-être pas très élégant, mais cela témoigne plus d'une réalité que d'évoquer les « vrais parents ». S'il y a de « vrais parents » c'est donc que les autres sont faux. Or, ce terme de « vrais parents » est de plus en plus souvent mis en avant [4]. Il est alors difficile pour des enfants d'être sûrs de la fiabilité des adultes qui les élèvent. Le doute peut aussi toucher les pères et les mères adoptifs. Le développement actuel des troubles de l'attachement peut en partie s'expliquer par ces incertitudes et ces angoisses réciproques. Ces troubles de l'attachement sont bien réels mais trop souvent exagérés. Beaucoup trouvent charmantes ces petites têtes plus ou moins bronzées, aux pommettes hautes, aux yeux bridés, aux cheveux crépus, accrochées à des mamans blondes et à des papas aux visages pâles. D'aucuns pensent que les parents adoptifs sont très généreux d'accepter une filiation qui n'est pas la leur, de donner un coup de main à des enfants défavorisés. Tout cela traduit une grande méconnaissance de l'adoption. Elle n'est ni une recherche d'exotisme, ni un acte de générosité. L'adoption découle le plus souvent de la rencontre de 2 égoïsmes. Égoïsme d'un adulte ou d'un couple qui souhaite créer ou agrandir une famille, égoïsme d'un enfant en recherche d'un père et d'une mère pour s'occuper de lui. C'est bien la rencontre de ces 2 désirs égoïstes qui permet souvent d'arriver à un bonheur commun. Et si, comme le disent Choulot et al. [5], l'adoption est faite pour donner une famille à un enfant, il est nécessaire, pour

réussir une adoption, d'avoir ce désir de créer ou d'agrandir sa famille, et non pas de sauver une vie. Les enfants adoptés ont souvent besoin de savoir d'où ils viennent, cela est admis ; ce que l'on perçoit moins, c'est qu'ils ont aussi besoin de savoir pourquoi ils ont été adoptés : de nombreux témoignages le montrent [6]. Certains troubles de l'attachement peuvent sans doute s'expliquer par cette méconnaissance. Il est plus facile de fonder une famille avec des parents, dont le rôle et la place ne doivent être niés, plutôt qu'avec des bienfaiteurs.

Pour en revenir à la sémantique, d'autres mots peuvent faire mal et enfermer les enfants dans des conditions difficiles. Les enfants adoptés sont trop souvent qualifiés d'orphelins, alors que le décès de 1 ou des 2 parents n'est la cause de l'adoption que moins de 1 fois sur 10. Encore plus souvent qu'orphelin, l'enfant adopté est qualifié d'abandonné. Le vieux français « mettre à bandons », c'est-à-dire renoncer à quelque chose au profit de quelqu'un, correspond à beaucoup d'histoires d'adoption [7]. Mais le sens actuel donné au mot abandon est tout autre, dénigrant par avance celui qui en a été victime, ce sont des choses sans valeur que l'on abandonne. Mais il convient de ne pas donner dans l'excès inverse, et il serait indécent si le refus d'employer ce terme avait pour but de nier les souffrances de l'enfant suite à la séparation d'avec sa mère biologique.

Les parents adoptifs échouent parfois dans leur rôle de parents, car ils souhaitent être de « super-parents ». Les soutiens en ce cas sont rares, par manque d'expérience des professionnels. Comme souvent en médecine, et plus encore en pédiatrie, la prévention reste l'arme la plus efficace. Le rôle de chacun d'entre nous, professionnels de l'enfance, est d'accepter adoptants et adoptés comme une « vraie » famille, avec ses défauts, ses qualités, ses faiblesses et ses forces. Et tout en prenant compte de l'adoption et de ses risques, ne pas enfermer ces familles un peu différentes dans l'ostracisme.

Références

- [1] de Monléon JV. Naître là-bas, Grandir ici. Paris: Belin; 2003.
- [2] de Monléon JV. Qui sont mes parents ? Filiation adoptive en fonction du temps et de l'endroit. Arch Pediatr 2000;7:529–35.
- [3] Mattéi JF. Cheminement d'une loi : l'adoption entre cœur et raison. In: Journées Parisiennes de Pédiatrie. Flammarion Médecine-Sciences; 1997. p. 443–8.
- [4] Tomianka B. Et revoilà les « vrais » parents. APAEC la lettre info 2006; 49:1–2.
- [5] Choulot JJ, Carbonnier H, Guérin B. Les dérives non éthiques de l'adoption internationale. Arch Pediatr 2007;14 (cf. article dans ce numéro).
- [6] Monestier B. Dis merci tu ne connais pas ta chance d'avoir été adoptée. Paris: A Carrère Eds; 2005.
- [7] Le Coz P, Malzac P. Adoption : les fondements éthiques d'une réforme attendue. Arch Pediatr 2006;13:115–7.

Table ronde : L'adoption internationale (PDM)

Les troubles de l'attachement dans l'adoption

The disorders of attachment in adoption

J. Cardona

Service médicochirurgical de pédiatrie, urgences pédiatriques, CHU de Poitiers, Poitiers, France

Disponible sur internet le 06 avril 2007

Mots clés : Adoption ; Troubles de l'attachement

Keywords: Adoption; Child behavior disorders

Les troubles de l'attachement sont fréquents dans l'adoption. Ils surviennent le plus souvent au moment de l'adolescence, longtemps après l'arrivée des enfants lorsque les parents sont le plus souvent isolés. Ils touchent aussi bien les filles que les garçons et ne semblent pas avoir de rapport avec l'âge des enfants à l'arrivée. Ils sont le plus souvent occultés, minimisés et génèrent une culpabilité parentale. Les futurs parents doivent être informés de l'éventualité de survenue de telles difficultés. Ils doivent être aidés par des professionnels ou par des groupes de paroles encadrés par des professionnels.

L'adoption, dans les pays occidentaux, est un phénomène en pleine expansion. Quatre-vingts pour cent de ces enfants proviennent de pays tropicaux. Trente pour cent sont adoptés avant l'âge de 6 mois, la moitié avant l'âge d'1 an. Cela représente en France, environ 1 enfant sur 200.

L'adoption génère admiration et considération des parents par la société et il paraît inconcevable qu'un tel projet puisse échouer.

Et pourtant, ces enfants sont nettement surreprésentés dans les centres de consultations pédopsychiatriques, dans les structures scolaires ou internats pour enfants ou adolescents en difficultés. Si leurs parents sont stables avec moins de 10 % de divorces, culturellement et socioéconomiquement aisés, les

résultats scolaires des enfants, leur situation professionnelle sont bien en deçà de ce que l'on pourrait attendre du milieu, ou des résultats de la fratrie biologique [1].

Après la lune de miel des premières années, apparaissent les premières difficultés, souvent, minimisées en école primaire, mise sur le compte de tel ou tel enseignant. À partir, du collège, les difficultés s'extériorisent, sortant ainsi de l'intimité familiale (rejet scolaire, fugue, délits souvent mineurs, etc...).

Ces difficultés concerneront environ la moitié des enfants adoptés, la moitié d'entre eux s'apaisera, l'autre moitié s'aggravera. Celles-ci se révèlent le plus souvent après une période de latence, lorsque les parents sont moins encadrés, alors qu'ils sont dans l'incapacité de rencontrer des parents ayant les mêmes difficultés. Cela devient d'autant plus difficile que la situation remet en cause leurs capacités parentales et génère une culpabilité probablement nécessaire mais contre-productive [2].

Il ne semble pas exister de critères prédictifs de survenue des difficultés à l'adolescence, tels que l'âge à l'arrivée, le sexe, la présence d'une fratrie, etc... Il semble toutefois que l'origine ou plutôt, la couleur de peau soit un critère activateur [3], ces enfants étant plus dans une recherche d'identité.

Parfois, l'adolescence évolue sans heurt, sans violence et cet aspect peut être tout aussi inquiétant, car il peut révéler un défaut d'attachement, une certaine indifférence vis-à-vis du reste de la famille. Lorsque ces difficultés existent, elles se

Adresse e-mail : j.cardona@chu-poitiers.fr (J. Cardona).

révèlent, la plupart du temps, sur un mode violent, conduisant parfois à une rupture complète, ce qui est, psychologiquement, catastrophique à la fois pour l'enfant et pour les parents.

Les parents en attente d'adoption devront être informés de l'éventualité de survenue de telles difficultés [4]. Par la suite, ils doivent pouvoir appartenir à des groupes de paroles pour les aider à traverser ces épreuves, tout en étant encadrés par des professionnels.

Références

- [1] Delannoy C. Au risque de l'adoption. Éditions La Découverte.
- [2] Rygaard NP. L'enfant abandonné. Guide de traitement des troubles de l'attachement. Éditions De boeck.
- [3] Newton Verrier N. L'enfant adopté. Comprendre la blessure primitive. Éditions De boeck.
- [4] Marinopoulos S, Sellenet C, Vallée F. Moïse, Œdipe, Superman... De l'abandon à l'adoption. Édition Fayard.

Reproduction interdite

Table ronde : L'adoption internationale (PDM)

Les dérives non éthiques de l'adoption internationale

Unethical situations in international adoption

J.-J. Choulot*, H. Carbonnier, B. Guérin

Consultation de conseil et d'orientation en adoption, centre hospitalier de Pau, boulevard de Hauterive, 64000 Pau cedex, France

Reçu le 6 février 2007 ; accepté le 27 février 2007

Disponible sur internet le 09 avril 2007

Mots clés : Adoption ; Éthique

Keywords: Adoption; Ethics

Depuis environ 30 ans l'adoption internationale s'est considérablement développée en France. Ainsi, en 2005 il y a eu environ 8000 couples ou célibataires ayant bénéficié d'un agrément, pour environ 4500 adoptions. Il existe plus de 25 000 couples ou célibataires titulaires d'un agrément. Il y a donc beaucoup plus de candidats à l'adoption que d'enfants adoptables [1].

1. Pourquoi des dérives ?

L'adoption devrait permettre de trouver une famille pour un enfant. Dans la majorité des cas la démarche est inverse et des parents potentiels sont en recherche d'enfant. Si des textes internationaux, concernant les droits de l'enfant (Convention internationale relative aux droits de l'enfant du 20 novembre 1989) et l'adoption (Convention de La Haye du 29 mai 1993) rappellent le droit pour un enfant d'avoir une famille, aucun texte ne retient le droit pour un couple d'avoir un enfant. Dans le monde il y a beaucoup plus de parents en recherche d'enfant que d'enfants adoptables. Les chiffres cités plus haut portent en eux le risque de dérives, car les parents candidats sont plus nombreux que les enfants adoptables. Même si l'on ne peut pas être indifférent à la détresse de parents en désir d'enfant cela n'autorise personne à faire adopter des enfants non adoptables. Il est une réalité incontournable : on estime à environ 15 000 par an le nombre d'enfants adoptables dans le monde, c'est-à-dire beaucoup moins que de candidats à l'adop-

tion dans les pays riches. De nombreux pays émergents développent de plus en plus l'adoption nationale (Chine, Russie, Brésil) et cela est parfaitement conforme à la Convention de La Haye.

2. Quelles dérives ?

Dans certains pays, non-signataires de la convention de La Haye, les parents ne sont pas consentants ou n'ont pas compris les conséquences de la signature d'un consentement. Des intermédiaires financièrement intéressés ont un grand intérêt à développer un trafic d'enfants [1,2]. Parfois, un racket financier des parents adoptifs est organisé. Ces exigences financières ne doivent pas être confondues avec des demandes d'argent qui peuvent avoir une certaine légitimité. Il n'est pas choquant que des parents adoptifs participent aux frais d'entretien de leur enfant dans l'orphelinat, si l'on est certain que l'argent confié est bien utilisé au bien être des enfants. Il est normal qu'un intermédiaire soit rémunéré, à condition que cela corresponde à un juste salaire d'un travail effectivement réalisé. Mais le risque de dérives est très présent, particulièrement si une autorité centrale (exigé par la Convention de La Haye), n'existe pas dans le pays. Ainsi, il est illégal de négocier une adoption avec une mère avant la naissance de l'enfant qui devrait toujours être remis, en cas d'abandon, à une autorité centrale. Il est ainsi inacceptable que des parents adoptifs soient invités à se rendre dans le pays pour que la mère assiste à l'accouchement.

De nombreuses dérives sont décrites : intermédiaires sillonnant les campagnes pauvres pour prêter de l'argent à des femmes qui devront plus tard s'acquitter de leur dette en donnant l'enfant, absence d'accord de la mère ou tromperie sur l'effet

* Auteur correspondant. Service de pédiatrie et de réanimation néonatale, CHU de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64000 Pau cedex, France.

Adresse e-mail : jean-jacques.choulot@ch-pau.fr (J.-J. Choulot).

définitif du consentement à l'adoption. Des disparitions d'enfants à l'accouchement, l'enfant étant présumé mort, ont été rapportées [1,3]. Dans un pays d'Amérique centrale, des trafics étaient organisés, la femme consentant à l'adoption n'était pas la mère, seule l'exigence par le gouvernement du Québec d'un test génétique a permis de confondre ces pratiques délictueuses. Dans certains pays il est profitable pour des prostituées de fabriquer un enfant pour le vendre sur le marché de l'adoption internationale [3]. Dans certains cas une tromperie est réalisée concernant l'état de santé de l'enfant, pathologies non révélées ou insuffisamment expliquées aux parents. Nous avons constaté de très nombreuses tricheries sur l'âge. En marge de l'adoption nous avons rencontré des accouchements frauduleux avec de faux certificats médicaux de naissance. Certains pays d'accueil et d'origine pratiquent l'adoption à l'essai, cette pratique illégale en France est masquée par l'invitation d'enfants à de prétendus séjours de vacances.

3. Les conséquences de ces dérives

Elles sont avant tout dramatiques pour les familles biologiques et leurs enfants. Mais elles sont aussi très graves pour les enfants adoptés et les familles adoptantes. En effet, débiter une filiation sur un fait délictueux aussi grave est dans notre expérience, un facteur de risque pour l'avenir : sentiment de culpabilité du couple ou de l'un des 2 rendant l'autre responsable de la démarche, extrême difficulté et risque de mensonges pour raconter son histoire à l'enfant. Nous avons observé des échecs graves, avec second abandon de l'enfant, après certaines adoptions douteuses [1]. Il est fréquent de cumuler adoption non éthique et problèmes de santé : maladies cachées et tricheries sur l'âge de l'enfant artificiellement rajeuni ne sont pas rares. Ces incertitudes sur l'âge de l'enfant sont à l'origine de soi-disant pubertés précoces. Dans notre expérience ces adoptions d'enfant ne correspondant pas à l'enfant rêvé sont à l'origine de graves difficultés ultérieures : l'enfant étant parfois rendu responsable par les parents de ces manœuvres frauduleuses.

4. Comment lutter contre ces dérives ?

Une action d'information auprès des candidats à l'adoption internationale est indispensable. Nous avons été confrontés à

des parents cyniques qui pensaient que la réalisation de leur désir excusait toutes les malversations. Mais le plus souvent, les parents ne sont pas conscients de l'histoire de l'enfant avant l'adoption et de ce qui a été nécessaire pour rendre l'enfant « adoptable ». Il convient, avant l'adoption, de les aider en leur apportant des conseils : adopter par l'intermédiaire d'un Organisme autorisé pour l'adoption (OAA) ou avec l'aide de l'Agence française de l'adoption, privilégier les pays signataires de la Convention de La Haye. Il est important aussi que les candidats, qui ne sont pas retenus par les OAA, car trop âgés, ayant déjà plusieurs enfants ou appartenant à des couples atypiques renoncent à leur projet d'adoption. Il est à craindre que l'autorisation à l'adoption pour des couples affichant leur homosexualité ne les poussent vers des adoptions douteuses, dans la mesure où les principaux pays d'origine des enfants n'admettent pas ces parents. Il conviendrait que les responsables politiques refusent la démagogie en tenant un discours clair et réaliste sur le nombre restreint des enfants adoptables dans le monde. L'absence de limite d'âge supérieur des parents pour un agrément en vue d'adoption devrait ainsi être revue. Faire croire au public que telle réforme de l'adoption a pour objet de multiplier les adoptions est au minimum une tromperie et au pire un encouragement à des adoptions douteuses. L'adoption ne peut pas résoudre toute la misère des enfants pauvres, l'aide au développement, le parrainage, l'adoption dans le pays d'origine doivent être au premier plan de l'aide dispensée aux enfants. L'adoption internationale est vécue par certains comme un moyen pour des pays riches de piller les pays pauvres [4]. Cela peut effectivement être le cas si on laisse se développer différents trafics. C'est en privilégiant les adoptions vers les pays signataires de la Convention de La Haye, que l'on luttera au mieux contre les dérives de l'adoption internationale.

Références

- [1] Choulot JJ, Diribame-Somers H. In: le Guide de l'adoption. Paris: Odile Jacob; 2007.
- [2] Chicoine JF, Germain P, Lemieux J. In: L'enfant adopté dans le monde. Montréal: Éditions de l'hôpital Sainte-Justine; 2003.
- [3] Le Callenec S. In: L'adoption, du projet à l'enfant. Paris: Vuibert; 2006.
- [4] de Monléon JV. Qui sont mes parents ? Filiation adoptive en fonction du temps et de l'endroit. Arch Pediatr 2000;7:529–35.

Communications libres 2007

Disponible sur internet le 07 avril 2007

SFRP / Recherche Clinique

CL001

Valeur de la TEP au 18F-Fluoro-Dopa dans la localisation anatomique des formes focales d'hyperinsulinisme congénital

C. Capito^a, N. Khen-Dunlop^a, M.J. Ribeiro^b, P. De Lonlay^a, C. Cretolle^a, F. Jaubert^a, Y. Aigrain^a, C. Nihoul-Fékété^a

^aHôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

^bService Hospitalier Frédéric Joliot I2BM, DSV, CEA, Orsay, France

Objectif. – L'hyperinsulinisme congénital est une pathologie sévère qui nécessite une prise en charge médicale lourde afin d'éviter les séquelles neurologiques des hypoglycémies. On en distingue 2 formes principales : diffuse et focale. Les formes diffuses, autosomiques récessives, correspondent à un hyperfonctionnement de l'ensemble des cellules α et peuvent nécessiter une pancréatectomie quasi totale en cas de résistance au traitement médical. Les formes focales sont la conséquence d'un double événement génétique qui associe une mutation germinale paternelle dans la région 11p15 et une perte post-zygotique de l'allèle maternel correspondant, entraînant un hyperfonctionnement de quelques îlots α regroupés au sein d'une « tumeur » résecable. La distinction entre forme focale et forme diffuse reposait sur le cathétérisme veineux pancréatique, précis mais de réalisation difficile. Actuellement cette distinction repose sur la tomographie à émission de positons (TEP) au 18F-Fluoro-Dopa. Mais la pertinence de localisation anatomique de cette technique reste à évaluer.

Matériel et méthodes. – De 2002 à 2006, 50 enfants suivis pour un hyperinsulinisme congénital et résistants au diazoxide ont été pris en charge. Une TEP au 18F-Fluoro-Dopa a été réalisée à un âge médian de 4,7 mois. La dose de radioactivité injectée était de 4.2 ± 1.0 MBq/Kg de poids. Chez 14 enfants (28 %) la TEP était en faveur d'une forme pancréatique focale.

Résultats. – Les 14 enfants ont été opérés. Les résultats chirurgicaux et anatomopathologiques extemporanés ont confirmé la forme focale dans 13 cas. Dans ces cas, la localisation chirurgicale était : 4 fois céphalique (TEP : 2 céphaliques et 2 corporeales), 7 fois corporeale (TEP : 7 corporeales) et 2 fois caudale (TEP : 1 céphalique et 1 caudale). Soit une sensibilité de localisation de la TEP de 77 %.

Conclusion. – La TEP apparaît comme une alternative efficace et moins invasive que le cathétérisme veineux pancréatique dans la différenciation entre formes focales et diffuses d'hyperinsulinisme congénital. S'agissant de la localisation anatomique des lésions focales, la TEP nécessite des améliorations techniques tant sur la précision de détection du radiotracer que sur les possibilités de couplage des images tomographiques à des images de scanner.

CL002

Susceptibilité aux infections invasives à pneumocoque : le Déficit en MyD88

H. Von Bernuth^a, C. Picard^b, C.L. Ku^a, N. Sirvent^c, Y. Camcioglu^d, A. Puel^e, J.L. Casanova^a

^aGHMI-INSERM U550 Faculté Necker, Paris, France

^bCEDI, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

^cOnco-hématologie, CHU, Nice, France

^dDepartment of Pediatrics, Istanbul University Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul, Turquie

^eINSERM, Paris, France

Nous rapportons ici les cas cliniques des deux patients ayant présenté des infections invasives à pneumocoque et chez qui nous avons pu identifier pour la première fois un défaut autosomique récessif de MyD88.

Le patient 1 a présenté successivement dans la première année de vie une pharyngite et une sinusite sphénoïdale (à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*) avant de décéder au décours d'une méningite à pneumocoque à l'âge d'un an. La patiente 2 a présenté depuis l'âge de 20 jours de vie des infections cutanées récurrentes. A l'âge de 9 mois, elle a développé un abcès inguinal à *Streptococcus alpha hémolytique* et à 21 mois une méningite à pneumocoque. Les deux patients avaient au début de chaque infection un syndrome inflammatoire clinique et biologique peu important.

Devant des infections invasives à pneumocoque, certains déficits immunitaires doivent impérativement être recherchés, notamment une asplénie, un défaut du complément, un défaut de l'immunité humorale (défaut de production d'anticorps), ainsi que des défauts génétiques dans les voies de signalisation des Toll-like-récepteurs (TLRs) et des IL-1-récepteurs. En effet, nous avons précédemment identifié en 2003, 3 patients présentant des infections invasives à pneumocoque en rapport avec un défaut génétique en IRAK4 (Picard et al, Science 2003), depuis 25 autres patients ont pu être identifiés. IRAK-4 est une molécule intra-cytoplasmique nécessaire à la signalisation des TLRs et des récepteurs de la famille de l'IL-1.

Les 2 patients rapportés ici présentaient le même phénotype cellulaire que les patients IRAK-4 déficients, leurs cellules sanguines ne répondant pas aux ligands des TLRs (par ex. le LPS), à l'IL-1 et à l'IL-18. L'absence de défaut génétique dans IRAK4, nous a conduit à séquencer le gène codant pour la molécule adaptatrice MyD88 qui interagit étroitement avec IRAK-4. Nous avons pu identifier des mutations récessives différentes du gène MyD88 chez P1 (E52del homozygote) et chez P2 (L93P et R196C, double hétérozygote).

En conclusion, l'exploration immunologique de patients présentant des infections invasives à pneumocoque a permis d'identifier un nouveau défaut génétique des voies TLRs et des récepteurs de la famille de l'IL-1, le déficit autosomique récessif en MyD88.

CL003

Hydroxyurée et expression des molécules d'adhésion chez l'enfant drépanocytaire

M.H.Odièvre^a, V. Bony^b, M. Benkerrou^c, C. Lapoumériou^d, C. Alberti^e, R. Ducrocq^f, E. Jacqz-Aigrain^g, J.P. Cartron^b, J. Elion^h

^aService de pédiatrie, Hôpital Louis Mourier, Colombes, et UMR 763, INSERM/Université Paris7, Hôpital Robert Debré, Paris, France

^bINSERM 665, Institut National de la Transfusion Sanguine, Paris, France

^cCentre de ladrépanocytose, Hôpital Robert Debré, Paris, France

^dUMR 763, INSERM/Université Paris7, Hôpital Robert Debré, Paris, France

^eINSERM CIE5, Unité d'épidémiologie clinique, Hôpital Robert Debré, Paris, France

^fLaboratoire de biochimie génétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France

^gLaboratoire de pharmacologie, Hôpital Robert Debré, Paris, France
^hUMR 763, INSERM/Université Paris7, et Laboratoire de biochimie génétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France

La polymérisation de l'hémoglobine S et des phénomènes anormaux d'adhérence entre les globules rouges (GR) drépanocytaires et les cellules endothéliales (CE) aboutissent à la vaso-occlusion. L'hydroxyurée (HU) a des effets bénéfiques dans le traitement des formes graves de drépanocytose en augmentant l'expression de l'hémoglobine F et en réduisant l'adhésion GR/CE.

L'objectif est d'étudier l'effet de l'HU sur l'expression de plusieurs protéines d'adhésion sur les GR et les réticulocytes d'enfants traités ou non par HU.

101 sujets, recrutés grâce à un protocole prospectif de recherche clinique à l'hôpital Robert Debré, sont répartis en 4 groupes : 26 patients traités par HU pour une symptomatologie vaso-occlusive sévère, 20 patients symptomatiques sur le plan vaso-occlusif non traités, 28 patients asymptomatiques et 27 témoins africains. L'expression des molécules d'adhésion est mesurée par cytométrie de flux grâce à des anticorps monoclonaux sur les GR et les réticulocytes, et testée *in vitro* sur les progéniteurs érythroïdes (PE) des témoins et des patients symptomatiques, cultivés en milieu liquide en absence ou en présence d'HU.

Les réticulocytes et les GR des patients présentent une augmentation significative de l'expression de CD36, VLA-4 et B-CAM/LU par rapport aux témoins, en accord avec l'adhésion accrue des globules drépanocytaires à l'endothélium. Sous HU, l'expression réduite de CD36 et VLA-4 est concordante avec l'amélioration clinique, alors que celle de B-CAM/LU est significativement augmentée. Les cultures des PE donnent des résultats comparables.

Ces données suggèrent que l'HU agit précocement sur la prolifération et la maturation des PE et non sur les cellules circulantes, modifiant à ce stade de l'érythropoïèse l'expression différentielle des différentes molécules d'adhésion à leur surface. L'augmentation inattendue de l'expression de B-CAM/LU sous HU nécessite l'analyse de l'état d'activation de B-CAM/LU nécessaire à l'interaction B-CAM/LU-laminine. A l'inverse, une augmentation de l'adhésion des PE au stroma médullaire via la laminine pourrait retarder la maturation des PE et contribuer à réduire l'expression de CD36 et VLA-4 sur les réticulocytes avant leur relargage dans le sang, réduisant ainsi le phénotype pro-adhésif dû à ces deux protéines.

CL004

Analyse des aplasies induites par la chimiothérapie IVA à l'aide d'un modèle de l'hématopoïèse

C. Meille^a, D. Barbolosi^a, N. André^b, J.C. Gentet^b, A. Rome^b, A. Iliadis^a

^aUFR de pharmacie, Marseille, France

^bHôpital de la Timone, Marseille, France

Rationnel. – L'association ifosfamide-vincristine-actinomycine (IVA) fait est un traitement de base des rhabdomyosarcomes de l'enfant. Cette association entraîne de fréquentes toxicités hématologiques, dont la sévérité peut conduire à des réductions des doses administrées ou des reports de cycle. L'efficacité du traitement peut ainsi être substantiellement diminuée.

Objectifs de l'étude. – Développer un outil formel pour prédire les toxicités hématologiques issues de l'association IVA.

Matériel et méthodes. – L'étude repose sur la construction d'un modèle capable de décrire 1) les principales étapes de l'hématopoïèse et 2) l'hématotoxicité de l'association ifosfamide-actinomycine (celle due à la vincristine étant considérée négligeable). Les données pharmacocinétiques de ces médicaments sont issues de la littérature. Les données hématologiques (polynucléaires et plaquettes) sont extraites des numérations formules (NFS) effectuées habituellement pour la surveillance hématologique au cours de la chimiothérapie. Les données hématologiques de 6 patients ont été analysées, cumulant 35 cycles de chimiothérapie (min 1, médiane 6, max 9).

Résultats. – Le modèle montre que la réduction des taux circulants de polynucléaires et plaquettes dépend non seulement de la dose, mais aussi la répartition de cette dose au cours du temps. L'analyse des données selon un schéma récursif montre que la toxicité induite par l'IVA est stationnaire et par conséquent prédictive d'un cycle à l'autre.

Conclusion. – L'outil mis au point permet d'anticiper la gravité des aplasies en fonction du protocole d'administration utilisé. Inversement, tenant compte des contraintes relatives à la durée de l'aplasie et à la récupération, l'outil aide à concevoir des nouveaux protocoles d'administration des agents anticancéreux. La qualité des prédictions du modèle doit maintenant être validée de façon prospective.

CL005

Évaluation prospective d'une stratégie de prévention des plagiocéphalies fonctionnelles

A. Cavalier^a, C. Artiaga^a, M.O. Amilhou^b, E. Froye^c, E. Mazurier^d, G. Captier^e, M.C. Picot^f, J.C. Picaut^d

^aCentre hospitalier du Bassin de Thau, Sète, France

^bPédiatrie Libérale, Frontignan, France

^cCentre Hospitalier, Béziers, France

^dNéonatalogie, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

^eChirurgie infantile plastique, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

^fDépartement d'informatique médicale, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Objectif. – L'incidence des plagiocéphalies fonctionnelles (PF) augmente dans le contexte de la généralisation du couchage des nourrissons sur le dos. La PF peut persister et avoir des conséquences esthétiques, orthodontiques ou ophtalmologiques. Notre objectif est d'évaluer l'effet de mesures environnementales préventives sur l'apparition de PF.

Méthodes. – Etude prospective non randomisée, interventionnelle, contrôlée et multicentrique (2 villes de l'Hérault : groupes G1 et G2).

Les nouveau-nés du G1 (intervention) bénéficient à la maternité des recommandations basées sur le concept de la motricité libre (Dr Emmi Pikler), délivrées sous la forme d'un entretien et d'une brochure créée pour l'étude. Les enfants du G2 (contrôle) bénéficient à la maternité d'une prise en charge habituelle, sans information spécifique sur les PF.

Aux 1^{er} (M1), 2^{ème} (M2) et 4^{ème} mois (M4) un examen clinique à la recherche de PF est effectué, et des informations sur les conditions environnementales sont recueillies.

Le critère de jugement principal est l'apparition d'une PF à 4 mois.

Résultats. – 139 singletons ou jumeaux nés à terme sont inclus à la maternité.

La proportion de nouveaux cas de PF à M1, M2, et M4 est respectivement de 21,2 % (18/85), 16,7 % (10/60), et 2,2 % (1/46) dans le G1 et respectivement de 26 % (13/50), 13,8 % (4/29) et 26,1 % (6/23) dans le G2.

A M4 la différence est statistiquement significative ($p=0,005$).

La prévalence de PF à M1, M2, et M4 est respectivement de 21,2 % (18/85), 34,2 % (27/79), et 13,2 % (10/76) dans le G1 et respectivement de 26 % (13/50), 35 % (14/40) et 30,8 % (12/39) dans le G2.

A M4 la différence est statistiquement significative ($p=0,02$).

La proportion de nouveaux cas et la prévalence de PF sont comparées à l'aide du chi-2 ou du test exact de Fisher.

Conclusion. – La mise en place d'une prévention basée sur le concept de la motricité libre permet d'obtenir une diminution significative des nouveaux cas de PF à M4.

De plus, l'étude du groupe contrôle porte à notre connaissance des données de prévalence de la PF chez le nourrisson.

CL006

Sélection des patients de petite taille nécessitant une évaluation de leur sécrétion d'hormone de croissance

L. Duché^a, C. Trivin^b, J.C. Souberbielle^b, G. Breart^c, R. Brauner^d, M. Chalumeau^a

^aLaboratoire d'épidémiologie clinique, service de pédiatrie générale, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, APHP, Université Paris Descartes et INSERM U149, Paris, France

^bService d'explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France

^cINSERM U149, Paris, France

^dUniversité Paris Descartes, Paris, France

Objectif. – Identifier des facteurs prédictifs de déficit en hormone de croissance (GH) chez des enfants consultant pour petite taille et/ou ralentissement de la croissance staturale et construire un outil prédictif très sensible et suffisamment spécifique pour éviter des tests de stimulation de la GH *aposteriori* inutiles.

Matériel et méthodes. – Nous avons mené une étude de cohorte monocentrique, rétrospective, de 1998 à 2001. Le déficit en GH était défini par 2 pics plasmatiques de GH < 10 ng/ml. Ce déficit était dit certain s'il existait un syndrome d'interruption de tige à l'imagerie par résonance magnétique. Différents prédicteurs potentiels de déficit en GH ont été comparés par analyse univariée et multivariée chez les patients avec et sans déficit en GH.

Résultats. – 167 patients ont été inclus, 36 (22 %) avaient un déficit en GH dont 5 (3 %) avaient un déficit en GH certain. Trois facteurs indépendamment associés au déficit en GH ont été identifiés : une vitesse de croissance < -1 DS (ORa = 3,2 [1,3-7,9]), un taux d'IGF-I < -2 DS (ORa = 2,8 [1,1-7,3]) et un indice de masse corporelle = ou > 0 z-score (ORa = 2,9 [1,2-6,5]). Une règle de décision clinique proposant de ne réaliser des tests d'évaluation de la sécrétion de GH qu'aux seuls enfants ayant une vitesse de croissance < -1 DS et un taux d'IGF-I < -2 DS offrait une sensibilité de respectivement 100 % [IC 95 % = 48-100] pour le déficit en GH certain et 63 % [47-79] pour le déficit en GH. Sa spécificité était de 68 % [60-76]. L'application de cette règle à une population de validation (n = 40 dont 13 patients ayant un déficit en GH certain) offrait une sensibilité de 92 % [76-100] pour le déficit en GH certain et une spécificité de 70 % [53-88].

Conclusion. – Nous avons construit et réalisé la validation interne d'une règle de décision clinique très sensible permettant d'éviter plus de 2/3 des tests de stimulation de la GH *a posteriori* inutiles. Une validation externe de cette règle de décision est nécessaire avant toute application.

CL007

Test d'activation des basophiles dans les allergies alimentaires de l'enfant : lait de vache, oeuf, arachide

C.Tasset, O. Lees, L. Couderc, C. Marguet, E. Mallet
CHU, Rouen, France

Le test d'activation des basophiles (TAB) est une nouvelle méthode en allergologie qui permet d'étudier le mécanisme cellulaire de l'hypersensibilité immédiate IgE dépendante. Dans le suivi, les tests de provocation orale (TPO) réalisés à l'hôpital sont les seuls moyens pour réévaluer l'allergie de l'enfant. Nous avons appliqué cette investigation biologique dans l'allergie alimentaire chez l'enfant. Le TAB repose sur l'étude de marqueurs antigéniques membranaires, surexprimés sur les basophiles activés lors des réactions IgE dépendantes. Le TAB utilisé est le « Kit Allergenicity » (Beckmann Coulter®). Il étudie le marqueur CD203c, le CRTH2 ou CD294 présent sur les basophiles ainsi que le CD3 en Cytométrie en flux. Nous avons choisi comme allergènes solubles les extraits utilisés pour les tests cutanés cacahuète et blanc d'oeuf de Stallergènes®, et du lait natif demi écrémé (Nactalia®). L'interprétation des résultats en cytométrie se fait de deux façons sur l'histogramme de fluorescence du CD 203c : la variation de la moyenne d'intensité de fluorescence (MFI) combinée au calcul de l'index de MFI test allergène/témoin négatif (PBS), et le % de cellules CD203c positives. Nous avons appliqué ce test à 134 enfants répartis en 15 témoins sains sans allergie, 44 nourrissons à risque atopique avec antécédent familial d'allergie, et 75 enfants allergiques à un ou plusieurs allergènes (30 allergiques aux protéines du lait de vache, 24 à l'oeuf et 21 à l'arachide). Le résultat du TAB est significatif quand le rapport de MFI des échantillons avec anti IgE ou Allergène sur témoin négatif (PBS) est supérieur à 2 ce qui traduit une activation des basophiles, et/ou si le pourcentage de cellules CD203c positives atteint plus de 20 %. La valeur prédictive négative du TAB est de 100 %. La guérison de l'allergie confirmée par le succès du TPO est corrélée à la négativité du TAB. Le résultat du TAB est significativement corrélé à l'intensité des manifestations allergiques pour la population allergique au lait de vache. L'application du TAB nous paraît apporter des résultats prometteurs pour le suivi des allergies alimentaires chez l'enfant. Ce test pourrait devenir un modèle de réintroduction *in vitro* de l'allergène, et un marqueur prédictif de guérison de l'allergie.

SFRP / Recherche Expérimentale

CL008

Puberté et fertilité chez la brebis après cryoconservation ovarienne immature

F. Sauvat^a, C. Capito^a, A. Bachelot^a, S. Sarnacki^b, C. Poirot^c, N. Binart^a

^aINSERM U809, Faculté Necker, Paris, France

^bChirurgie Pédiatrique, Hôpital Necker, Paris, France

^cLaboratoire Biologie Reproduction Pitié Salpêtrière, Paris, France

Les progrès pharmacologiques ont permis d'améliorer la survie des jeunes patients traités pour tumeur maligne mais s'accompagnent d'une augmentation des séquelles, notamment en terme de fertilité avec une destruction quasi constante de la fonction ovarienne. Actuellement, la congélation d'ovaires est une technique reconnue pour la restauration de la fertilité. C'est la seule possible chez les enfants avant la puberté, que ce soit dans le cadre d'un traitement oncologique ou d'une greffe de moelle (drépanocytose). Chez l'adulte, trois naissances ont été obtenues après réimplantation de cortex ovarien cryoconservé. A l'inverse, à partir d'ovaires immatures (conservés avant la puberté) aucune donnée n'a été rapportée même dans des modèles animaux.

Nos travaux chez la souris ont montré qu'en cryoconservant un ovaire et en le réimplantant avant la puberté, il était possible d'induire une puberté spontanée et de restaurer la fertilité.

Nous souhaitons reproduire ces résultats dans un modèle mono ovulant, physiologiquement plus proche de la femme, tel que la brebis.

Douze brebis de race pré-Alpes du sud, pré-pubères ont été incluses. Le premier temps a été une ovariectomie. L'ovaire a été soit réimplanté dans le même temps à l'état frais (Groupe I), soit cryoconservé dans une solution de DMSO et réimplanté avant la puberté (Groupe II) soit après induction de la puberté grâce à l'ovaire restant (Groupe III). Une ovariectomie de l'ovaire controlatéral a été réalisée au moment de la réimplantation.

Les dosages hormonaux hebdomadaires ont confirmé la mise en place spontanée de la puberté (Groupes I et II) ou la reprise d'une activité cyclique normale (groupe III), avec des taux de FSH normaux.

Après la saillie, trois brebis sont gestantes (une dans chaque groupe). Dans le Groupe I, la naissance d'un agneau bien portant a été obtenue, les deux autres sont prévenues en mars.

En conclusion, la cryoconservation d'ovaire avant la puberté est licite et permet d'induire une puberté spontanée quand la réimplantation est précoce et aussi de restaurer la fertilité. Cependant, ces résultats, pour le choix de la date de réimplantation sont aussi à moduler en fonction de la durée de vie du greffon et des risques d'épuisement rapide du greffon.

CL009

Recherche d'un effet fondateur et d'un retentissement sur l'adressage nucléaire de la mutation R73C de PROP1

F. Castinetti^a, M.H. Quentien^a, A. Saveanu^a, S. Amselem^b, M.L. Sobrier^b, A. Barlier^a, J.P. Herman^a, T. Brue^a, R. Reynaud^a

^aLaboratoire ICNE UMR6544, Marseille, France

^bLaboratoire INSERM U654, Centre Hospitalier Universitaire Henri-Mondor, Créteil, France

Les hypopituitarismes congénitaux doivent être recherchés du fait de la nécessité d'un traitement substitutif et d'un conseil génétique appropriés. Les mutations du facteur de transcription hypophysaire PROP1 représentent la première cause d'hypopituitarisme congénital. La mutation R73C de PROP1 qui touche uniquement des patients tunisiens, pourrait être impliquée, ainsi que la mutation R120C, dans un défaut d'adressage nucléaire de PROP1 car les séquences 69-73 et 120-126 (ayant 100 % d'homologie avec les séquences humaines) sont des signaux de localisation nucléaire de prop-1 chez le bovin.

Objectifs. – Rechercher un effet fondateur de la mutation R73C (transmission par un ancêtre commun évoquée devant l'origine géographique commune des patients); étudier l'implication des codons 73 et 120 dans l'adressage nucléaire de PROP1.

Méthodes. – La recherche d'un effet fondateur a été basée sur l'analyse de 6 « Single Nucleotide Polymorphism » (SNP) de PROP1 chez 23 patients porteurs de la mutation R73C comparés à 12 témoins tunisiens non hypopituitaraires. L'implication des codons 73 et 120 dans la localisation nucléaire de PROP1 a été

analysée en microscopie confocale après construction de protéines de fusion fluorescentes prop-1/GFP mutées et transfection en cellules hétérologues (Hela) et homologues (lignée somato-lactotrope GH4C1).

Résultats. – L'haplotype des patients présentant la mutation R73C comprend toujours 6 SNP identiques, en comparaison avec une population témoin tunisienne présentant des variations de ces SNP, confirmant l'existence d'un effet fondateur de la mutation R73C. L'analyse de l'adressage nucléaire de PROP-1 n'a pas retrouvé de différence entre prop-1 sauvage et prop-1 muté en position 73 et/ou 120, permettant d'exclure l'hypothèse d'une anomalie d'adressage nucléaire.

Conclusion. – Ce travail a permis de démontrer que la mutation R73C était liée à une transmission par un ancêtre commun et non à une zone de haute mutabilité ; les mutations des codons 73 ou 120 de Prop1 ne sont pas à l'origine d'un défaut d'adressage nucléaire, suggérant l'existence de signaux de localisation nucléaire de PROP1 propres à l'Homme, dont l'identification fera l'objet de la poursuite de ce travail.

CL010

Impact des glucocorticoïdes sur la fonction mitochondriale placentaire

A.C. Malbrunot, V. Moal, N. Bouhours-Nouet, N. Gueguen, Y. Malthiery, G. Simard, R. Coutant
CHU, Angers, France

L'administration de glucocorticoïdes à la femme enceinte à risque d'accouchement prématuré est une pratique courante. Cependant, l'exposition prénatale aux glucocorticoïdes a été associée à une réduction du poids de naissance chez l'animal et chez l'homme et à un risque accru d'anomalies métaboliques et cardio-vasculaires chez l'animal. Cet aspect de la programmation foetale pourrait être expliqué par une dysfonction des mitochondries, organites centraux dans le métabolisme énergétique. Le but de cette étude était de rechercher si les glucocorticoïdes altéraient la fonction mitochondriale dans les trophoblastes humains.

Les cytotrophoblastes ont été isolés à partir de 17 placentas de grossesses normales à terme. Après 48 heures de culture en présence de différentes concentrations de dexaméthasone (DXM), la consommation mitochondriale d'oxygène a été mesurée par polarographie. Les activités enzymatiques de la Cytochrome c Oxydase (COX), complexe majeur de la chaîne respiratoire, de la lactate Deshydrogénase (LDH), marqueur glycolytique cellulaire, et de la Citrate Synthase (CS), indicateur de la masse mitochondriale, ont été mesurées par spectrophotométrie.

La consommation mitochondriale en oxygène ne variait pas significativement avec ou sans DXM, mais l'activité de la COX augmentait significativement de 39 %, 37 %, et 38 % avec 10, 50 et 200nM de DXM. La masse mitochondriale était similaire quelque soit la concentration de DXM.

Nous avons montré que l'activité de la COX augmentait en présence de DXM. Cette augmentation n'est pas le résultat d'une demande accrue d'énergie, la respiration mitochondriale ne changeant pas avec la DXM. Les glucocorticoïdes sont connus pour augmenter la production de radicaux libres, et la COX pour la prévenir : cette augmentation de l'activité de COX placentaire pourrait refléter ce rôle prépondérant afin de protéger le fœtus des effets délétères de la surexposition aux glucocorticoïdes.

CL011

Conséquences à long terme d'une douleur foetale chronique : étude expérimentale

E. Delarue, V. Debarge, E. Aubry, C. Alexandre, P. Deruelle, N. Derouaix, B. Soudan, L. Storme
CHRU, Lille, France

La douleur foetale de fin de grossesse, si elle est considérée comme un stress anténatal, pourrait comme les autres stress foetaux entraîner des modifications métaboliques, neuroendocriniennes et hémodynamiques à long terme. Pour tester cette hypothèse, nous avons comparé l'insulinosensibilité, les paramètres hémodynamiques de repos, et la réactivité corticotrope pendant la vie foetale et après la naissance entre des animaux ayant subi un stress douloureux prolongé pendant la vie foetale et des animaux témoins.

Les brebis gestantes étaient opérées au 125^{ème} jour de gestation (terme = J145), afin de placer deux cathéters foetaux (jugulaire et carotidien) et d'induire une douleur foetale calibrée en injectant dans le poignet droit du fœtus soit du CFA (groupe « douleur »), soit du sérum physiologique (groupe « témoin »). L'injection intra-articulaire de CFA induit une douleur par arthrite d'une durée

de 3 semaines. La cortisolémie de base était dosée in utero et à 15js et 2 mois de vie. Les paramètres hémodynamiques (fréquence cardiaque (FC), pression artérielle (PA)) et la réactivité de l'axe corticotrope au CRH mesurée à 15j et 2 mois de vie postnatale ont été comparés entre les 2 groupes par test ANOVA à mesures répétées.

FC et PA étaient plus élevées à 15 jours et à 2 mois de vie postnatale dans le groupe « douleur » que dans le groupe témoin (A 2 mois de vie : FC : 144±11 vs 108±21 bpm, p<0,01 ; PA : 81±4 vs 61±10 mmHg, p<0,05). La cortisolémie in utero était plus élevée in utero dans le groupe « douleur » (à J139 : 9,2±0,5 vs 3,6µg/dl, p<0,01). Et alors que la cortisolémie de base était similaire dans les 2 groupes après la naissance, la cortisolémie était plus élevée après injection de CRH dans le groupe « douleur » que dans le groupe témoin (A 15j de vie : 9 ± 3 vs 6 ± 1 µg/dl, p<0,05 ; A 2 mois de vie : 6,6 ± 1 vs 5,7 ± 0,7µg/dl, p<0,05).

Notre étude montre que la douleur foetale chronique est susceptible d'induire des modifications persistantes et prolongées, à long terme de l'hémodynamique systémique et des réponses de l'axe corticotrope, possiblement en rapport avec une surexposition anténatale aux glucocorticoïdes endogènes.

CL012

Remplacement valvulaire percutané : élargissement des indications au spectre des insuffisances pulmonaires

A. Basquin, Y. Boudjemline
Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Objectifs. – Le remplacement valvulaire pulmonaire percutané (RVPP) n'est actuellement accessible qu'à moins de 10 % des candidats à cette procédure. En effet, ces patients ont une voie infundibulo-pulmonaire dont le diamètre est très souvent supérieur à 22-mm, diamètre maximal de la valve disponible. Nous tentons depuis plusieurs années de développer un dispositif valvulé autorisant la valvulation pulmonaire non chirurgicale pour ces patients. Dans sa première configuration, la longueur de ce dispositif n'était pas favorable à l'implantation dans des troncs pulmonaires modélisés de tétralogie de Fallot opérées, siège de distorsions importantes. Nous rapportons notre expérience animale de RVPP dans des troncs pulmonaires de large calibre grâce à l'utilisation d'un nouveau dispositif.

Méthodes. – Les valvulations se sont faites en 2 étapes. Nous avons tout d'abord réduit le diamètre de l'artère pulmonaire par l'insertion intravasculaire d'un stent autoexpandible en forme de double conduit (« réducteur»). Ceci a été immédiatement suivi par la mise en place d'un stent valvé commercialement disponible (Medtronic) de 22-mm dans la restriction centrale du réducteur. Les animaux ont été sacrifiés immédiatement après la procédure (6 animaux), ou après un suivi de 1 ou 2 mois (3 animaux/groupe).

Résultats. – Tous les réducteurs ont pu être implantés, réduisant le diamètre des troncs pulmonaires de 27,5-mm à 12-mm. Dans le groupe aigu, un dispositif a embolisé en raison d'une manipulation inappropriée du guide porteur, et la partie proximale d'un autre réducteur n'a atteint qu'une configuration sub-optimale. L'insertion d'un stent valvé a été cependant possible dans 5/6 cas. Dans les groupes chroniques, tous les réducteurs ont été correctement implantés et ont permis le RVPP. Un animal a présenté une arythmie réfractaire inexplicée durant cette valvulation. Aucune migration n'est survenue et l'étude macroscopique a montré la fixation totale des dispositifs au mur vasculaire par du tissu fibreux.

Conclusions. – le RVPP est possible dans les gros troncs pulmonaires chez la brebis, moyennant l'insertion préalable d'un réducteur. Ces résultats ouvrent des perspectives d'extension des indications du RVPP à n'importe quels diamètres et anatomie de la voie infundibulo-pulmonaire.

CL013

Isodisomie maternelle avec réduction à l'homozygotie d'une nouvelle mutation de FOXE1: un nouveau mécanisme génétique pour les athyrésoses

M. Castanet^a, U. Mallya^b, M. Agostini^c, C. Mitchell^c, S. Demuth^d, L. Raymond^b, M. Polak^a, M. Gurnell^c, K. Chatterjee^c

^aINSERM EMI0363, faculté Necker, Paris, France

^bDepartment of medical genetics, CIMR, Cambridge, Royaume-Uni

^cDepartment of Medicine, Cambridge, Royaume-Uni

^dFachärztin für Humangenetik, Genetische Beratungsstelle, Erfurt, Allemagne

TTF-2 (Thyroid transcription factor 2) plus récemment appelé FOXE1 est un facteur de transcription très fortement exprimé dans les ébauches thyroïdiennes en

développement. Son invalidation entraîne chez la souris, soit une absence totale de développement (athyréose), soit une ectopie de la thyroïde, ce qui suggère son rôle clé dans le développement de cette glande. Chez l'homme, à l'heure actuelle, 3 mutations homozygotes de ce gène, responsables d'une perte de fonction, ont été reportées chez des patients porteurs d'un syndrome de Bamforth-Lazarus "complet" ou "partiel", caractérisé par l'association « hypothyroïdie congénitale (HC) (due à une athyréose), fente palatine, cheveux « hérissés » ± atrésie choanale et épiglotte bifide. Récemment, nous avons identifié une nouvelle mutation homozygote (F137S) chez une patiente présentant une association similaire (HC due à une athyréose et fente palatine). L'étude fonctionnelle de cette mutation in vitro a permis de mettre en évidence une perte de fonction similaire à celle retrouvée avec les 3 autres mutants (défaut sévère de liaison à l'ADN entraînant un défaut de transactivation). Dans notre cas, si le séquençage de l'ADN des parents a permis de retrouver une mutation hétérozygote chez la mère « saine », nous avons eu la surprise de ne retrouver aucune mutation dans l'ADN du père. A l'aide de marqueurs microsatellites, nous avons confirmé la paternité et montré que notre patient était homozygote pour 10 marqueurs répartis sur le chromosome 9. Notons que sept de ces 10 marqueurs étaient informatifs et montraient une origine maternelle unique du chromosome 9. Une étude complémentaire par la technique de MLPA (Multiple ligation probe amplification) a révélé un nombre de copie identique chez le patient, chez sa mère et sa sœur, excluant l'hypothèse d'une délétion de l'allèle paternel. Aussi, l'ensemble de nos résultats suggère très fortement une isodisomie maternelle avec réduction à l'homozygotie de la mutation F137S de FOXE1 responsable du phénotype clinique chez notre patient. A notre connaissance, ce cas d'isodisomie maternelle est le premier cas décrit dans un contexte d'hypothyroïdie congénitale syndromique et ouvre de nouvelles possibilités de mode de transmission pour cette pathologie.

CL014

Implication de la mitochondrie dans la toxicité des epothilones sur des cellules de neuroblastomes

N.R. Khawaja^a, M. Carre^a, H. Kovacic^a, N. André^b, D. Braguer^a

^aFre-cnrs 2737, Marseille, France

^bCHU Timone enfant, Marseille, France

Contexte. – Les épothilones (Epo) constituent une nouvelle classe d'agents anti-microtubules (AMT) qui stabilisent les microtubules et induisent l'apoptose. Les Epo agissent sur des cellules tumorales résistantes aux autres AMT. Parmi les tumeurs pédiatriques, le neuroblastome (NB) reste un défi thérapeutique. Les Vinca-alcaloïdes sont jusqu'à maintenant les seuls AMT utilisés dans le traitement de ce type de tumeurs. Un Epo B (ixabepilone) a récemment été montré comme actif dans des modèles murins de xénogreffes de NB. Cependant, les mécanismes d'action des Epo sur les cellules de NB humain restent inconnus.

But de l'étude. – Caractériser les voies de signalisation et la place de la mitochondrie dans la toxicité induite par un Epo dans les cellules SK-N-SH de NB humain.

Résultats & discussion. – Epo inhibe la croissance tumorale à de faibles concentrations (IC50 2 nM), stabilise les microtubules et induit l'apoptose des cellules SK-N-SH (26 % - 1 nM / 59 % - 10 nM) après des modifications de la progression du cycle cellulaire. Les mitochondries jouent un rôle clé dans la signalisation apoptotique déclenchée par Epo avec : 1) la dépolarisation précoce des membranes mitochondriales (40 ± 5 % dès 6 h pour 2 nM), 2) la libération du cytochrome c dans le cytosol (90 % à 30 h - 5 nM), 3) la condensation de plus de 80 % des mitochondries (6 h - 5 nM) en microscopie électronique. Nous avons également mis en évidence une translocation des protéines Bim et p53 vers les mitochondries, à partir de 6 et 12 h respectivement, évènement qui pourrait être responsable des modifications de perméabilité mitochondriale. Par ailleurs, Epo augmente de façon significative la production des ROS par les mitochondries (76 ± 4 % pour 5 nM p<0.05). L'inhibition des ROS diminue par 2 l'activité anti-tumorale de Epo sur les cellules de NB, confirmant l'importance des mitochondries dans l'efficacité de cet agent. Enfin, Epo cible les mitochondries isolées de cellules SK-N-SH en libérant le cytochrome c, dans une gamme de concentrations identique à celle des Vinca-alcaloïdes.

Conclusion. – Nous montrons ici le rôle crucial des mitochondries dans la haute efficacité de Epo sur les cellules de NB. Ces travaux supportent ainsi une évaluation clinique des Epo chez les patients porteurs de NB.

SFP / Néphrologie et endocrinologie

CL015

Résultats de l'étude prospective multicentrique randomisée évaluant l'efficacité de l'antibioprophylaxie dans les reflux vésico-urétéraux de bas grade de l'enfant

G. Roussey-Kesler^a, V. Gadjos^b, N. Idres^c, B. Horen^d, L. Ichay^e, F. Raymond^f, C. Guyot^a

^aCHU, Hôpital Mère-Enfant, Nantes, France

^bHôpital Bécclère, Clamart, France

^cCentre Hospitalier, Saint Brieuc, France

^dCentre Hospitalier, Toulouse, France

^eCentre Hospitalier, Montpellier, France

^fCentre Hospitalier, La Roche sur Yon, France

Objectif. – L'antibioprophylaxie urinaire est administrée au long cours chez les enfants à risque d'infection urinaire, en particulier en cas de reflux vésicourétéral de bas grade. Cependant, l'efficacité d'une telle pratique a peu été évaluée. L'objectif est de déterminer si l'antibioprophylaxie diminue le risque de récurrence d'infection urinaire chez ces enfants.

Patients et méthodes. – Les enfants, âgés de 1 mois à 3 ans, présentant un reflux vésicourétéral de bas grade découvert après une première pyélonéphrite, recevaient une prophylaxie par cotrimoxazole ou une simple surveillance, après randomisation. Une infection urinaire était affirmée par une bactériurie supérieure à 105/ml. Le diagnostic de pyélonéphrite était porté par l'association d'une bactériurie à une fièvre et un syndrome inflammatoire. Un examen clinique et une échographie rénale étaient contrôlés à 9 et 18 mois, et une cystographie à l'issue des 18 mois. La survenue d'une infection urinaire constituait un critère de sortie d'étude. Les survies sans infection ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec le test log-rank.

Résultats. – 223 enfants ont été inclus dans l'étude, 102 dans le groupe cotrimoxazole et 121 dans le groupe contrôle. L'âge à l'inclusion, le grade du reflux et la répartition par sexe n'étaient pas différents dans les 2 groupes. Il n'y a pas de différence significative pour la survenue d'une infection urinaire ou d'une pyélonéphrite entre les deux groupes. Si l'on ne considère que la récurrence de pyélonéphrite, il n'y a pas de différence significative pour les filles, quelque soit le grade du reflux, entre les deux groupes. En revanche, pour les garçons, on observe une tendance nette à la réduction du risque de pyélonéphrite pour le groupe traité par cotrimoxazole, seulement pour les reflux de grade 3 (p=0.06).

Conclusion. – Cette étude suggère que l'antibioprophylaxie ne diminue pas l'incidence de survenue d'une infection urinaire chez les jeunes enfants porteurs d'un reflux vésico-urétéral de bas grade. Cependant elle semble réduire le risque de pyélonéphrite seulement chez le garçon porteur d'un reflux de grade 3.

CL016

Syndrome de Bartter néonatal : corrélation phénotype-génotype

K. Brochard^a, O. Boyer^b, N. Le Pelletier^c, X. Jeunemaître^c, R. Vargas Poussou^d

^aHôpital des enfants, Toulouse, France

^bHôpital des enfants malades Necker, Paris, France

^cHôpital européen Georges Pompidou, Paris, France

^dCHU, Rouen, France

Objectif. – Le syndrome de Bartter néonatal (SBN) est une tubulopathie hypokaliémiant héréditaire avec perte de sel due à des mutations dans les gènes codant pour le cotransporteur Na-K-2Cl (NKCC2), pour les canaux ROMK (KCNJ1) et ClC-Kb (CLCNKB), ou pour la sous-unité barttine (BSND). L'objectif de ce travail était d'établir une corrélation phénotype-génotype dans la cohorte française de SBN.

Patients. – Nous avons analysé rétrospectivement les données clinico-biochimiques de 38 enfants avec un SBN confirmé génétiquement : 18 avec mutations de KCNJ1, 11 avec mutations de NKCC2, 4 avec mutations de BSND et 5 avec mutations de CLCNKB. La durée moyenne du suivi était de 7,2 ans (range 0,7–17,4 ans).

Résultats. – Tous les enfants sont nés prématurément après une grossesse marquée par un hydramnios excepté 3 enfants avec mutations de CLCNKB. Le

signe clinique le plus fréquent était une mauvaise prise pondérale. Biologie: 61 % des patients avec mutations de KCNJ1 présentaient une hyperkaliémie à la naissance associée à une réserve alcaline normale (50 %) voire même une acidose (21 %). A l'opposé, les patients avec mutations de CLCNKB avaient la kaliémie la plus basse et l'alcalose métabolique hypochlorémique la plus prononcée. L'hypercalciurie était présente dès les premières semaines de vie chez tous les enfants avec mutations de KCNJ1 et de NKCC2, chez 2 sur 3 avec mutations de BSND et chez 2 sur 5 avec mutations de CLCNKB, conduisant pour tous à une néphrocalcinose excepté pour un enfant avec mutation de CLCNKB. L'indométacine, introduit chez 36 des 38 patients, a permis un rattrapage staturo-pondéral et une diminution modérée de l'hypercalciurie. Trois enfants sur 38 ont évolué vers l'insuffisance rénale chronique.

Conclusion. – Le SBN est principalement lié à des mutations du gène KCNJ1 (47,5 %). Une hyperkaliémie transitoire est présente dans 61 % des cas avec mutations de KCNJ1. L'hypokaliémie avec alcalose hypochlorémique la plus sévères sont constatées chez les patients avec mutations de CLCNKB. La plupart des anomalies cliniques et biologiques sont bien contrôlées sous traitement, mais l'hypercalciurie peut persister, et une insuffisance rénale chronique peut apparaître même en l'absence de néphrocalcinose.

CL017

Transplantation rénale chez les enfants de moins de 3 ans : étude monocentrique

F. Garaix, J. Harambat, B. Ranchin, L. Badet, B. Dubreuil, X. Martin, P. Cochat
Hôpital Edouard Herriot HCL, Lyon, France

Objectifs. – Analyse des résultats obtenus en transplantation rénale chez des enfants âgés de moins de 3 ans au moment de la greffe.

Méthodes. – Étude rétrospective cas-contrôle incluant 24 enfants transplantés rénaux avant l'âge de 3 ans (G1) et 24 enfants de plus de 3 ans au moment de la transplantation (G2) appariés selon le type de donneur et la période. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour analyser la survie des patients et des greffons.

Résultats. – Chaque groupe comprend 23 donneurs cadavériques et un vivant. L'âge, le poids et la taille médians des receveurs au moment de la greffe sont respectivement de 1,5 [0,6-2,7] ans, 9,1 [5,6-11,1] kg et 74,8 [64,5-87,0] cm pour G1 et l'âge médian est de 11,2 [3,3-17,2] ans pour G2. Parmi les causes de transplantation, l'hypoplasie-dysplasie est plus fréquente pour G1 (42 vs 21 %). Il n'existe pas de différence en matière de mismatch HLA, de durée de dialyse, ou de nombre de transfusion entre les 2 groupes. Dans le groupe G1, les greffons sont placés en intrapéritonéal et les anastomoses vasculaires sont réalisées principalement sur l'aorte distale (83 %) et sur la veine cave inférieure (88 %). Le suivi moyen est de 8,7 [0,02-15,9] ans et 6,5 [0,3-15,6] ans pour G1 et G2 respectivement. La survie des patients de G1 est de 94 % à 5 ans et de 88 % à 10 ans, avec 3 décès (2 PTLD et 1 récidive de la maladie initiale) et aucun décès pour G2 (NS). La survie des greffons à 5 ans est de 79 % pour G1 et de 77 % pour G2. On observe 46 % de rejets aigus pour G1 et 67 % pour G2 ($p=0,15$). 3 pertes de greffons sont liées à un rejet chronique pour G2 (5,2 à 6,9 ans post greffe) et aucune pour G1. La récidive de la pathologie initiale, observée dans 4 cas (1 pour G1) entraîne 3 pertes de greffons. 2 thromboses de l'artère du greffon sont notées pour G1 avec 1 perte de greffon précoce. Il n'y a pas de différence de fonction rénale entre les 2 groupes au cours des 5 premières années. Le gain moyen de taille est meilleur pour G1 à 5 ans post greffe (+1,3 DS vs -0,1).

Conclusion. – L'évolution des enfants greffés rénaux avant l'âge de 3 ans est comparable à celles des enfants plus âgés dans notre expérience.

CL018

Facteurs prédictifs de l'évolution de l'hyperthyroïdie chez l'enfant : étude multicentrique française

F. Kaguelidou, C. Alberti, M. Castanet, M. Guitenny, P. Czernichow, J. Leger
Hôpital Robert Debré, Paris, France

Objectifs. – Les facteurs pronostiques de la maladie de Basedow ont été peu étudiés chez l'enfant. Le traitement comporte une première cure médicale d'environ 2 ans, alors que le traitement radical par l'iode radioactif peut être une alternative plus rapidement envisagée chez l'adulte. L'objectif de cette étude a

été d'analyser l'évolution d'un grand nombre d'enfants avec hyperthyroïdie ainsi que de rechercher des facteurs prédictifs de survenue de rechute de l'hyperthyroïdie après l'arrêt du traitement médical par les antithyroïdiens de synthèse.

Méthodes. – Cette étude était prospective et multicentrique. Les enfants inclus ont présenté un diagnostic de maladie de Basedow entre 1997 et 2002. Le suivi de ces patients a été standardisé avec une durée de traitement comme actuellement préconisée de 2 ans, suivie de 2 ans de surveillance.

Résultats. – La médiane d'âge des patients (N=155) était de 12 ans et la majorité des enfants était de sexe féminin (77 %), d'origine caucasienne (80 %) et avait une présentation clinique initiale sévère. La médiane de la durée du traitement était de 25 mois (range=12-64). L'incidence cumulée de rechute de l'hyperthyroïdie à 1 an et à 2 ans après la fin du traitement, était de 59 % et de 68 %, respectivement. Trois facteurs étaient liés à un risque de rechute plus élevé: l'origine ethnique non caucasienne (RR=2,5, $p<0,001$) l'importance de l'augmentation de la concentration sérique de T4l (RR=1,18 par 10 pmol/l, $p=0,001$) et des titres d'anticorps anti-récepteur de la TSH au moment du diagnostic (RR=1,2 par 10 unités, $p=0,03$). Deux facteurs étaient liés à une diminution du risque de rechute: l'augmentation de l'âge au diagnostic (RR=0,7 par 5 ans, $p=0,03$) et celle de la durée du traitement médical initial (RR=0,6 par 12 mois, $p=0,005$).

Conclusion. – Chez l'enfant, l'augmentation de la durée initiale du traitement médical de 2 à 3 ans paraît être nécessaire pour diminuer le risque de rechute de l'hyperthyroïdie à l'arrêt de ce traitement. L'identification des facteurs prédictifs de la survenue de rechute après une première cure médicale, devrait permettre d'optimiser la prise en charge initiale de l'hyperthyroïdie et de proposer un traitement radical en fonction de ces facteurs de risque.

CL019

Pompes à insuline externe chez l'enfant au CHU de Tours

E. Bonnemaïson, C. Hasselman, N. Faure, M. Pepin Donnat, I. Mercat, N. Magontier, F. Despert

CHU, Tours, France

Au CHU de Tours, 148 enfants sont suivis pour DID de type 1. Tous étaient traités par un schéma à 2 ou à 4 injections d'insuline, suivant leur âge. Depuis Avril 2004, est mis en place un nouveau schéma par pompe à insuline externe (PIE). Nous reportons notre expérience pédiatrique au sein du CHU de Tours.

Nos indications à la PIE sont les diabètes instables, les DID déséquilibrés sous multi-injections, les hypoglycémies profondes ou nocturnes à répétition, les enfants de moins de 5 ans et les patients demandeurs. Les contre-indications sont l'absence d'autocontrôle glycémique régulier et les troubles du comportement alimentaire à type d'hyperphagie.

Depuis Avril 2004, 37 enfants ont bénéficiés d'une PIE, pour 36 enfants ce traitement a été instauré au CHU de Tours. L'âge moyen est de 9 ans 10 mois [1 an -16 ans 11 mois], la durée moyenne du DID est de 2 ans 10 mois [1 mois -8 ans 11 mois]. La PIE a été débutée dès la découverte du DID pour 17 enfants.

Parmi les 37 enfants, 24 % (n=9) avaient moins de 5 ans, un diabète instable pour 24 % d'entre eux (n=9), une peur des injections dans 11 % des cas (n=4), des hypoglycémies profondes et/ou nocturnes dans 3 % des cas (n=1) et la PIE était une demande du patient dans 38 % des cas (n=14). Dans notre population le recul moyen des PIE est de 1 ans 1 mois [3 mois-5 ans 5 mois], L'HbA1C moyenne avant la PIE pour les 20 enfants ayant eu ce traitement secondairement est de 7,8 % [5,7-9,6]. L'HbA1C moyenne à 3 mois de PIE est à 7,5 % [5,7-9,7], à 6 mois 7 % [5,5-9], à 1 an 7,3 % [5,9-9,1] et à 2 ans 7,2 % [6,2-8,4]. Depuis 2004, seuls 2 adolescents ont été hospitalisés et dans les deux cas au cours des 3 premiers mois de la PIE: un pour hypoglycémie avec convulsion et un pour acidocétose. Dans 92 % des cas (n=35) les patients et leur famille disent être satisfait de ce traitement leur apportant une meilleure qualité de vie. Seuls 2 enfants âgés de 12 et 13 ans ont arrêté la PIE après 1 an en raison de sa visibilité.

Les PIE chez l'enfant semblent une thérapeutique séduisante tant sur le point de l'équilibre métabolique que sur la qualité de vie des enfants et de leur famille. Comparativement à d'autres pays, la France a un retard certain dans son utilisation. Une étude française multicentrique permettrait de définir ses indications et modalités.

CL020**La surcharge pondérale et l'HTA essentielle chez l'enfant**A. Stamatia^a, M. Rudi^b, L. Pirtu^b^aInstitut de cardiologie, Chisinau, République de Moldavie^bUniversité de Médecine et Pharmacie, Chisinau, République de Moldavie

Objectifs. – L'obésité et l'hypertension artérielle essentielle (HTA) sont intimement liées. Ainsi l'HTA concerne 40 à 50 % des sujets obèses ou surpoids adultes. L'obésité infantile constitue également un facteur de risque important de l'HTA chez l'enfant. Selon un rapport de l'International Obesity Task Force (IOTF, 2005), un enfant sur 5 est surpoids ou obèse en Europe. Les chercheurs canadiens ont montrés que a fur et a mesure que les enfants prennent du poids, leur tension artérielle (TA) augmente. Nous nous sommes proposé d'apprécier la corrélation entre la surcharge pondérale et les valeurs de TA dans l'HTA chez l'enfant moldaves.

Matériels et méthodes. – C'est une étude d'initiative prospective, réalisée dans le service nationale de cardiologie pédiatrique depuis 34 mois (02.2004/11.2006). Nous avons suivi 36 enfants ayant une HTA essentielle confirmée (TA toujours > 95e percentile). L'analyse de la courbes de poids avec le calcul de l'indice Quételet (P/T²), a permis de diviser les patients en 3 groupes: I- poids normal, II – surpoids et III-obèses.

Résultats. – L'âge moyen au diagnostic a été 16,4±2,62 ans, avec une prévalence des garçons (G/F:27/9). Les valeurs tensionnelles moyennes ont au total pour 36 patients: 135±15,1/79±1,10 mmHg (extrêmes 131/63-159/86). Les résultats nous montre que dans 17/36 des cas l'indice Quételet ont été plus de 25. Ainsi, la valeur médiane d'indice Quételet pour 36 patients était de 25,6±0,90 kg/m², plus élevés chez les filles (26,42±2,1) que chez les garçons (25,22±0,9), sans différence significative. Notre étude a permis d'établir une corrélation directe moyenne entre les valeurs de TA systolique et l'indice Quételet (r=0,38), avec une différence significative (p<0,05).

Conclusions. – La surcharge pondérale est fréquemment dépistée dans HTA essentielle chez les enfants moldaves (47,2 %). La prise en charge des enfants hypertendus nécessite une équipe pluridisciplinaire, la coopération de l'enfant et de la famille.

SFP / Neurologie**CL021****Les Céphalées Chroniques Quotidiennes chez l'enfant et adolescent**

J.C. Cuvellier, F. Couttenier, S. Auvin, L. Vallée

CHRU, Lille, France

Objectif. – Décrire les caractéristiques cliniques des enfants et adolescents souffrant de Céphalées Chroniques Quotidiennes (CCQ) et étudier l'applicabilité des critères de Silberstein-Lipton (S-L) et de la seconde classification de l'International Headache Society (ICHD-II).

Méthodes. – Nous avons rétrospectivement revu les dossiers des 34 enfants et adolescents (<17 ans) ayant consulté pour la première fois dans le service de neuro-pédiatrie du CHRU de Lille du 06/02/04 au 06/02/06, chez qui le diagnostic de CCQ, définies comme des céphalées primaires survenant au moins 15 jours par mois pendant 3 mois, a été retenu. Celles-ci ont été classées selon les critères de S-L et selon l'ICHD-II.

Résultats. – Trente-deux (94 %) et 33 (97 %) respectivement des 34 enfants et adolescents ont pu être classés dans l'un des sous-types de CCQ selon les classifications de S-L et de l'ICHD-II. La migraine transformée était le diagnostic retenu le plus fréquemment selon la classification de S-L (61.8 %), suivie par les Céphalées Quotidiennes Nouvelles Persistantes (20.6 %). Vingt-trois enfants et adolescents (67.6 %) rentraient dans l'une des catégories de migraine selon l'ICHD-II. Une comorbidité et/ou des facteurs d'aggravation étaient rapportés par 28 patients (82 %). Un diagnostic d'abus d'antalgiques ou d'abus d'antalgiques probable était fait chez 18 patients (52.9 %). Une disparition et/ou une nette amélioration des céphalées était constatée chez les 27 (93.1 %) des 29 patients chez qui l'information sur l'évolution était disponible.

Conclusion. – Les Céphalées Chroniques Quotidiennes concernent majoritairement des enfants et adolescents migraineux. Elles sont non rarement associées à un abus d'antalgiques. Nous avons réussi à classer la majorité des

enfants et adolescents, en utilisant un interrogatoire méthodique et détaillé, ainsi qu'un agenda de crises, à la fois selon les critères de Silberstein-Lipton et selon la seconde classification de l'International Headache Society.

CL022**Caractéristiques des auras migraineuses chez 612 enfants consultant dans un centre de la migraine**

D. Annequin, E. Gatbois, B. Tourniaire, A. De Crouy, A. Tonelli, E. Soyeux, B. Dang Vu, R. Gooze, P. Lacoste Munoz

Hopital Trousseau, Paris, France

Le phénomène d'aura migraineuse est lié à une dysfonction neuronale qui se traduit par une dépression corticale associée à des variations locales du débit sanguin cérébral. Les auras sont de type visuel (AV) (scotome scintillant...), sensitif (AS) (paresthésie), auditives (AA), elles peuvent se manifester par une diminution de la force musculaire (AM), par un trouble du langage (AL). Ces phénomènes transitoires durent quelques minutes et sont réversibles. Ils sont très mal connus chez l'enfant.

Méthode. – Lors de chaque consultation initiale, les caractéristiques de chacune des auras ont été systématiquement décrites chez tout nouveau patient consultant au centre de la migraine.

Résultats. – 612 enfants ont consulté sur une période de 9 mois (avril 06. – janv 07)

Age moyen : 10,5 ± 3,1 ans ; 6,5 % ont moins de 6 ans ; 33 % ont plus de 12 ans

Le diagnostic de migraine a été porté chez 95 % des enfants selon les critères de l'international Headache Society (Cephalalgia 2004; 24 S 1)

Une migraine avec aura a été retrouvée chez 47 % des enfants migraineux.

Chez ces enfants, nous avons trouvé : aura visuelle 74 % ; aura auditive 41 % ; aura sensitif 39 % ; diminution de la force musculaire 10 % ; trouble du langage 8 %.

30 % d'enfants présentent une seule aura ; 44 % ont une association de 2 auras ; 15 % une association de 3 ; 8 % une association de 4.

Le début de l'aura survient durant la céphalée dans 80 % des cas.

40 % d'enfants ayant une AV ; 20 % des enfants avec AA ; 17 % des enfants avec AS ; 33 % d'enfants avec AM ; 52 % d'enfants avec AL ont déclaré que l'aura est « toujours » présente lors de chaque crise

33 % des enfants avec aura auditive, ont décrit une hallucination auditive à type de « voix qui les appelait » (une voix familière en général).

Conclusion. – Les auras multiples sont fréquentes chez les enfants migraineux ; elles devraient être recherchées systématiquement.

CL023**Qualité de vie d'une population de 31 enfants ayant présenté un syndrome de West entre 1990 et 2002. Etude des facteurs de pronostic**C. Gitiaux^a, J.M. Pedespan^b, M. Husson^b, C. Espil Taris^b^aNecker enfants malades, Paris, France^bCHU, Bordeaux, France

Le syndrome de West (SW) est une encéphalopathie épileptique du nourrisson. Il est caractérisé par des spasmes épileptiques associés à un aspect électroencéphalographique spécifique appelé hypsarythmie. L'incidence est estimée à 1-2 pour 3000 naissances. L'âge de début est compris entre 3 mois et un an. Une lésion cérébrale préexistante peut être mise en évidence dans 60 à 90 % des cas. Dans les 10 à 30 % autres cas, le SW est dit cryptogénique ou idiopathique. La pathogénie demeure incertaine. Le traitement repose sur le traitement hormonal (ACTH, hydrocortisone) ou le vigabatrin.

Objectif. – Etudier la qualité de vie d'enfants ayant présenté un syndrome de West (adaptation du questionnaire USQOLCE).

Population et méthodes. – Trente et un patients ayant présenté un syndrome de West entre 1990 et 2002 ont été inclus.

Résultats. – Le syndrome de West idiopathique possède la qualité de vie la plus favorable. Le groupe cryptogénique présente une qualité de vie plus favorable que le groupe symptomatique. Les syndromes de West secondaires aux séquelles de prématurité présentent la qualité de vie la plus mauvaise.

Conclusion. – L'évolution et la qualité de vie du syndrome de West n'a été que peu modifiée par l'introduction du vigabatrin, hormis dans la sclérose tubé-

reuse de Bourneville. L'étiologie sous jacente est un facteur pronostic important en terme de qualité de vie.

CL024

Évaluation du langage oral chez 350 enfants dyslexiques

A. Charolais, M. Stumpf, L. Lemarchand, C. Silighini, C. Aznar
Service du Pr Marret Consultation Neuropédiatrie, Rouen, France

Objectif. – mettre en évidence la nécessité d'évaluer de façon systématique le niveau de langage oral pour tout enfant présentant des troubles du langage écrit quelque soit son âge.

Méthode. – 350 enfants normalement intelligents de 8 à 17 ans consultants (à la demande de leur rééducateur) pour trouble du langage écrit persistant, difficultés scolaires et suspicion de dyslexie ont eu de façon systématique une évaluation du langage oral approfondi.

Le bilan en langage oral analyse la compréhension et la production en fonction des années civiles et la classe d'âge fréquentée.

Résultats. – 283 enfants (81 %) présentent des anomalies significatives du langage oral. En priorité il existe des troubles phonologiques plus ou moins bien compensés, puis des troubles lexicaux et syntaxiques. Les troubles de jugement peuvent atteindre tous les paramètres du langage oral.

Discussion : ces résultats rejoignent ceux des enquêtes nationales actuelles. Les troubles du langage écrit spécifique sont principalement une conséquence des troubles du langage oral parfois mal ou partiellement compensés. Le langage oral est un réel apprentissage dont les différentes étapes pourraient être renforcées précocement par les différents partenaires de la petite enfance (repérage, dépistage, prise en charge). Le langage oral est devenu priorité de l'éducation nationale en maternelle mais s'interrompt comme la plupart des rééducations pour trouble du langage oral en CP (6ans). Hors il reste le plus souvent des troubles phonologiques qui nécessitent d'être rééduqués pour passer au langage écrit. Le langage oral est au centre des apprentissages et devrait être rééduqué en premier.

Conclusion. – Il est indispensable d'évaluer le langage oral de façon approfondi dans tout trouble des apprentissages et notamment dans la dyslexie quel que soit l'âge pour adapter la rééducation et améliorer le pronostic scolaire.

CL025

Impact de la législation sur l'utilisation du méthylphénidate chez l'enfant et l'adolescent

E. Autret-Leca^a, J. Deligne^b, G.R. Auleley^b, P. Panei^c, R. Arcieri^c, A.L. Knellwolf^c

^aCHRU, Centre Régional de Pharmacovigilance, Tours, France

^bCaisse Nationale du Régime Social des Indépendants, Paris, France

^cIstituto Superiore di Sanità, Rome, Italie

Objectif. – Evaluer dans la population française, l'influence de la législation sur le comportement des prescripteurs de méthylphénidate (MPH).

Patients et méthodes. – Une étude de cohorte rétrospective en population a été conduite à partir des données de remboursement du Régime Social des Indépendants (RSI). Etaient éligibles les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans, pour lesquels une prescription de MPH était remboursée entre le 1er janvier 2003 et le 30 juin 2006 (N=1178). Les patients n'ayant reçu aucune prescription de MPH durant l'année précédant l'entrée dans la cohorte étaient considérés comme "nouveaux cas". La prévalence annuelle des utilisateurs de MPH a été estimée. Les pratiques de prescription ont été décrites ainsi que la caractérisation des différents profils d'utilisateurs parmi les nouveaux cas.

Résultats. – La prévalence annuelle des utilisateurs de MPH est passée de 1.1 pour 1000 personnes en 2003 à 1.8 en 2005 (augmentation relative de 63.5 %). La prévalence des utilisateurs de MPH était plus élevée dans le groupe des enfants âgés de 6 à 11 ans que dans celui des 12-18 ans (tendance non significative). Parmi les nouveaux cas (N=447), seuls 65.1 % avaient leur première prescription de MPH en milieu hospitalier, les autres l'obtenant dans un cabinet de ville par un médecin généraliste (18.8 %), un psychiatre (10.3 %), un pédiatre (4.5 %), ou un autre spécialiste (1.3 %). Dans une période d'observation de 30 mois, la durée moyenne d'exposition des nouveaux cas au MPH était de 12.5 mois (intervalle de confiance à 95 %, 11.7-13.2). La probabilité d'être encore exposé au traitement par MPH après 5 mois était de 50 %. Seulement

36.5 % des patients étaient des utilisateurs à long terme, alors que la majorité des nouveaux cas étaient des utilisateurs de courte durée (16.6 %) ou plus souvent occasionnels (46.9 %).

Conclusions. – Bien que la prévalence des utilisateurs de MPH en France demeure faible, cette cohorte met en évidence des profils de prescripteurs variés et d'utilisateurs hétérogènes malgré des règles de prescriptions et d'utilisations strictes.

CL026

Pathologie pédopsychiatrique aux urgences pédiatriques

B. Blanc, A. Didillon, M. Maestracci
Urgences Pédiatriques, CHU, Montpellier, France

Objectif. – évaluer, au cours d'un semestre, la pathologie pédopsychiatrique admise aux Urgences Pédiatriques de Montpellier : démembrement des pathologies et appréciation du mode de prise en charge.

Patients et méthodes. – Etude prospective sur 21 semaines.

Analyse exhaustive des dossiers de 81 patients pour évaluation des tranches d'âge, sex ratio dans chacune des circonstances d'admission, et du mode de prise en charge en particulier en Unité d'Hospitalisation de Courte Durée.

Résultats. – moyenne de 4 consultants par semaine dont 66 % de filles pour 33 % de garçons.

Âges: 31 % de 15 à 16 ans, 46 % de 13 à 15 ans, 11 % de 11 à 13 ans et 11 % avant 11 ans ; âges extrêmes de 2 ans à 16 ans 10 mois.

Circonstances de recours pour la moitié entre 19h30 et 07h00, hospitalisation dans 35 % des cas.

La situation de crise aiguë type est la tentative de suicide qui représente 38 % des consultants.

Les troubles du comportement, intriqués ou non, représentent 36 % des admissions.

L'anxiété en temps que trouble isolé représente 31 % des consultants avec prédominance chez les plus jeunes; parmi eux, 9 refus scolaires anxieux dont 3 dépistés aux Urgences.

Certaines pathologies sont probablement sous évaluées : dépression (5 %), conduites addictives (12 %), pathologies lourdes de type psychose, trouble de personnalité (6 %). Elles seraient à réévaluer à moyen terme en collaboration avec l'équipe de pédopsychiatrie.

Des difficultés familiales graves existent chez 33 % des consultants, et 15 % de maltraitance (passée ou actuelle).

Le temps moyen passé par le pédopsychiatre est de 2 h par consultant et il est souvent nécessaire de mettre en place un cadre de vie permettant le suivi psychiatrique, sinon illusoire.

Conclusion. – Le nombre d'urgences pédopsychiatriques a à peu près doublé depuis une étude similaire en 2000.

Ceci appelle à réflexion concernant la prévention de ces troubles aigus, leur prise en charge dans la continuité, la mise en place d'une organisation multidisciplinaire. Le problème pédopsychiatrique se double en effet de carences socio éducatives. Cet élément est à prendre en compte dans l'élaboration d'une future unité d'adolescents dont la vocation ne saurait se résumer à la seule pédopsychiatrie.

SFP / Infectiologie

CL027

Rôle du Bocavirus humain dans la pathologie respiratoire de l'enfant

V. Foulongne^a, G. Guyon^b, N. Brieu^b, M. Segondy^b, M. Rodière^b

^aLaboratoire de virologie, CHU, Montpellier, France

^bPédiatrie Infectieuse, CHU, Montpellier, France

Objectifs. – Evaluer le rôle du Bocavirus humain en pathologie respiratoire pédiatrique.

Les progrès de l'identification virale ont permis une meilleure connaissance des agents responsables des infections respiratoires (IR) de l'enfant. Après le métapneumovirus humain (hmpv) ou les coronavirus, un nouveau virus de la famille des Parvoviridae s'ajoute comme postulant: le bocavirus humain (HBoV) serait responsable selon les études de 3 à 10 % des IR pédiatriques. Sa

répartition est mondiale et sa distribution annuelle. Fréquemment cité comme co-infectant en période épidémique hivernale, son rôle pathogène propre est encore incertain.

Matériels et méthodes. – 599 prélèvements nasopharyngés d'enfants < 5 ans avec une IR basse ont été rétrospectivement testés pour les principaux virus respiratoires par IF ou par PCR pour hmpv et HBoV.

Résultats. – Les résultats sont positifs dans 44 % : VRS 28 %, hmpv 8.5 %, Influenza A 3.1 %, rhinovirus 3.1 %, parainfluenza type 3 1.5 % et adenovirus 1.3 %. Le HBoV est retrouvé de décembre à juin dans 4.4 % des isolats et en co-infection dans 34.6 % des cas. Les infections HBoV ne semblent pas différer sur le plan clinico-biologique ou radiologique avec celles des autres viroses respiratoires. L'analyse phylogénétique du virus présuppose la circulation de 2 types très similaires du HBoV. Depuis octobre 2006 est menée une étude prospective pour évaluer la pathogénicité du HBoV chez l'enfant : Sont prélevés dans les mêmes conditions les enfants présentant une infection respiratoire basse et une population appariée témoin indemne de symptômes respiratoires, digestifs ou fièvre. Au 22/01/2007, 365 échantillons ont été analysés : Aucun prélèvement n'est positif dans la population témoin contre 9.86 % dans la population malade dont la majorité chez les enfants < 2 ans. La co-infection est fréquente : 50 % presque exclusivement avec le VRS (hmpv non testé) mais la période de recueil recoupe la période épidémique du VRS. Les données cliniques n'ont pas encore été étudiées.

Conclusions. – Ces premiers résultats confortent l'intérêt de l'étude plaçant le HboV au second rang des virus impliqués dans la pathologie respiratoire pédiatrique et démontre un rôle pathogène direct, surtout en co-infection. L'évaluation doit se poursuivre hors épidémie du VRS.

CL028

Place du pneumocoque dans 230 cas pédiatriques de pneumonie aiguë communautaire

M.H. Odièvre^a, E. Sanni^a, F. De Broucker^b, E. Bonnet^c, A.S. Michot^a, C. Laurent^a, L. Valdès^a, C. Olivier^a

^aService de pédiatrie, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France

^bService de radiologie, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France

^cWyeth Pharmaceuticals France, Paris LaDéfense, France

Les données cliniques, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans, sont peu spécifiques d'une pneumonie aiguë communautaire (PAC) et du micro-organisme responsable.

Les objectifs de cette enquête ont été d'évaluer la fréquence relative des pneumonies à pneumocoque parmi l'ensemble des PAC hospitalisées en pédiatrie, et de rechercher des critères permettant de repérer ceux des enfants chez lesquels le pneumocoque est responsable.

Une analyse rétrospective de 230 dossiers de PAC, chez des enfants admis dans un service de pédiatrie générale du 1er janvier 1999 au 30 juin 2001, a été menée à la recherche d'arguments en faveur d'une origine pneumococcique. Ces dossiers ont été classés en sous-groupes I (n=7), II (n=134), III (n=89) selon la nature certaine (hémoculture positive), probable (arguments biologiques) ou possible de l'infection à pneumocoque. Il a également été tenu compte de l'âge de l'enfant (= 2 ans, 2-5 ans et > 5 ans).

Dans le sous-groupe I, tous les enfants avaient à l'admission une fièvre > 39°C et au minimum un des 3 critères biologiques courants (leucocytose = 20.10⁹/L, polynucléose = 10.10⁹/L, protéine C-réactive = 60 mg/L). Dans le sous-groupe III, le caractère asthmatique de la dyspnée était plus fréquent. L'examen radiologique (image de condensation systématisée et unilatérale) n'apportait aucun élément d'orientation étiologique, quel que soit le groupe. Avant leur admission, 39 % des enfants avaient reçu un ou plusieurs antibiotiques, suggérant que certains enfants des sous-groupes II et III pouvaient avoir été infectés par un pneumocoque dont il était devenu impossible de faire la preuve.

Les résultats obtenus conduisent à insister sur l'intérêt d'une hémoculture systématique même si les résultats de celle-ci seront retardés ; ils apportent une aide dans le choix initial de l'antibiothérapie. Nous proposons qu'en attendant le résultat de l'hémoculture, l'enfant possédant au moins un des 3 critères biologiques retenus soit a priori considéré comme ayant une PAC à pneumocoque et traité comme tel. Un taux de couverture élevé de la vaccination par le vaccin conjugué 7-valent, mise en place chez les nourrissons âgés de 2 mois à 2 ans

depuis la réalisation de cette étude, devrait permettre de réduire la fréquence des PAC de l'enfant.

CL029

Sérologie Rougeole chez les femmes de 12 à 40 ans en France

D. Pinquier^a, A. Gagneur^b, M. Maitre^c, B. Soubeyrand^c, L. Balu^d, O. Brissaud^e, C. Gras Le Guen^f, I. Hau-Rainsard^g, O. Mory^h, G. Picherot^f, L. De Pontual^d, J.L. Stephan^h, P. Reinert^g

^aPédiatrie Néonatale et Réanimation, CHU, Rouen, France ; ^b CHU, Brest, France

^cSanofi Pasteur MSD, Lyon, France

^dHôpital Jean Verdier, Bondy, France

^eCHU, Bordeaux, France

^fCIC Pédiatrique CHU, Nantes, France

^gCHI, Créteil, France

^hCHU Nord, Saint Etienne, France

Contexte. – La couverture vaccinale (CV) contre la rougeole a augmenté significativement en France dès 1983, grâce à la recommandation officielle de la vaccination, puis en 1986 avec la disponibilité du vaccin ROR : elle est passée de 19 % en 1979 à 35 % en 1983, 57 % en 1987 et 82 % en 1993. Cependant les femmes immunisées par vaccination développent des titres d'anticorps (Ac) rougeole plus faibles qu'après infection naturelle, pouvant laisser craindre une durée de protection plus courte de l'immunité passive d'origine maternelle chez le nourrisson.

Objectif. – Mesurer et comparer les titres d'Ac rougeole neutralisants en fonction de l'âge chez les femmes de 12 à 40 ans en âge de procréer, nées avant et après 1983.

Méthodes. – Etude séro-épidémiologique prospective multicentrique réalisée en France d'octobre 2005 à mai 2006. Ont été incluses 210 femmes hospitalisées ou consultant à l'hôpital et réparties en 4 groupes d'âge (12-18 ans ; 19-22 ans ; 23-30 ans et 31-40 ans). Mesure des titres d'Ac rougeole (IgG) par le test de référence de neutralisation par réduction de plages (seuil de protection >120 mUI/mL).

Résultats. – 94,3 % (198/210) des femmes ont un titre d'Ac rougeole protecteur.

La Moyenne Géométrique des Titres (MGT) d'Ac rougeole des femmes nées après 1983 est inférieure à celle des femmes nées avant 1983 (MGT : 731 mUI/mL contre 1358 mUI/mL [p<0.001]). Les femmes les plus jeunes ont des taux significativement plus bas (MGT : 670 mUI/mL pour les 12-18 ans, 771 mUI/mL pour les 19-22 ans, 1173 mUI/mL pour les 23-30 ans et 1821 mUI/mL pour les 31-40 ans, [p<0.001]).

Conclusion. – Pour la 1ère fois en France, nous montrons que les titres moyens d'Ac rougeole neutralisants chez les femmes en âge de procréer sont, en 2005/2006, largement au-dessus du seuil de protection, quel que soit l'âge (immunité post-vaccinale ou post-infectieuse). Cependant cette diminution significative des taux d'Ac chez les femmes les plus jeunes et appartenant à un groupe d'âge à CV élevée, pourrait entraîner une diminution du taux d'Ac transmis par la mère à l'enfant et une réduction de la durée de protection ainsi conférée. Si ces données d'immunité sont confirmées chez les nourrissons (étude en cours), l'âge pour la 1ère dose du vaccin rougeole pourrait être reconsidéré.

CL030

Grande prématurité : Couverture vaccinale à 6 mois et 2 ans

D. Pinquier, D. Mauduit, S. Galene Gromez, F. Mons, C. Parrod, C. Lardennois, S. Radi, A.M. Devaux, V. Brossard, T. Blanc, V. Laudénbach, S. Marret
Pédiatrie Néonatale et Réanimation, CHU, Rouen, France

Introduction. – Le calendrier officiel Français de vaccination n'identifie pas recommandations spécifiques pour l'enfant né avant terme quant à l'âge de début et les modalités d'administration des vaccins. La couverture vaccinale obtenue chez le grand prématuré dans les 2 premières années n'est pas bien connue en France. Pour cette raison nous avons étudié l'adhésion vaccinale à 6 mois et 2 ans dans cette population d'enfants nés avant 33 SA.

Matériel et méthodes. – Les informations concernant la vaccination des enfants nés en 2002 avant 33 SA et hospitalisés dans le service de Pédiatrie Néonatale ont été recueillies à l'aide d'un dossier standardisé de suivi et contrôlés par la photocopie du carnet de santé.

Résultats. – Les données ont pu être récupérées pour 96 % des enfants (151/157) à 2 ans. Pour la vaccination DTPCHib, initiée à un âge médian de 2 mois 3 sem, la couverture vaccinale pour 3 doses est de 66 % à 6 mois révolus et 97 % à 2 ans. Pour 43 % des enfants la vaccination a débuté à l'hôpital. 86 % des enfants ont reçu 4 doses à 2 ans. Pour le BCG, initié à un âge médian de 7 mois 10 j, 86 % sont vaccinés à 2 ans. Pour le ROR, initié à un âge médian de 15 mois, 89 % des enfants à 2 ans ont reçu 1 dose. Seuls 3 % des enfants ont reçu 2 doses. Pour le Prevenar (PC7v), l'initiation a lieu à un âge médian de 10 mois, et seul 6 % ont reçu 3 doses à 6 mois. A 2 ans, 34 % des enfants ont une couverture vaccinale adaptée contre le *Peumocoque*. Pour l'hépatite B, la couverture vaccinale à 2 ans (2 doses et un rappel) est de 65 %.

Conclusion. – La couverture vaccinale à 2 ans est bonne chez le prématuré pour DTPCHib, ROR, et BCG. Un décalage des vaccinations ne prenant pas en compte l'âge chronologique chez ces enfants de faible poids de naissance est observé. Peu d'enfants ont reçu 2 doses de Vaccin ROR avant 2 ans comme maintenant recommandée. La vaccination PC7v se fait par contre avec retard avec un taux de couverture très insuffisant. Le remboursement récent pour tous les nourrissons devrait permettre d'offrir aux enfants de moins de 6 mois une meilleure protection. Enfin, les recommandations vaccinales contre la coqueluche des parents de jeunes enfants doit être encouragées en Néonatalogie au vu du 1/3 d'enfants à 6 mois qui ne sont pas correctement vaccinés.

CL031

Incidence de la maladie de Kawasaki dans le Nord-Pas-de-Calais : Étude prospective multicentrique

F. Dubos^a, T. Heuclin^a, V. Hue^a, F. Godart^b, C. Francart^b, M. Simonet^c, Réseau Interhospitalier D'évalu L.^d, P. Vincent^c, A. Martinot^a

^aHôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

^bHôpital Cardiologique, Lille, France

^cInstitut Pasteur, Lille, France

^dCentres Hospitaliers de larégion, Nord-Pas de Calais, France

L'incidence actuelle de la maladie de Kawasaki (MK) en France est mal connue (données anciennes, rétrospectives et non exhaustives). Les formes incomplètes ou atypiques seraient plus fréquentes (American Heart Association [AHA], Pediatrics, 2004).

Objectifs. – Analyser l'incidence et les formes cliniques de la MK dans la région Nord-Pas-de-Calais parmi les fièvres prolongées d'autre origine (FP).

Méthodes. – Tous les enfants (< 18 ans), admis dans un des 18 Centres Hospitaliers de la région avec une fièvre prolongée (> 5 jours) sans étiologie initiale, étaient inclus prospectivement du 01/09/2005 au 01/09/2006. Les données démographiques, cliniques, biologiques et échocardiographiques étaient notées. Une analyse descriptive des MK était réalisée, avec comparaison aux patients avec une FP.

Résultats. – 60 enfants étaient inclus (31 MK, 29 FP). 25 enfants (81 %) présentant une MK avaient moins de 5 ans, soit une incidence de la MK de 8,9 / 100 000 enfants < 5 ans. Parmi les 31 patients avec une MK (âge moyen = 38 mois [±26], sex ratio M/F = 4,2, durée moyenne de la fièvre = 6 j), 17 avaient une forme complète (dont 5 [29 %] avaient une dilatation coronaire) et 14 une forme incomplète (dont 9 [64 %] avec une dilatation coronaire). Une dilatation coronaire à l'échographie permettait donc le diagnostic de certitude dans 29 % des MK. Le diagnostic final des FP (âge moyen = 36 mois [±26], sex ratio = 1,7, durée moyenne de la fièvre = 6 j), était une maladie inflammatoire dans 3 cas, infectieuse dans 26 cas. Seules la VS et la CRP étaient significativement plus élevées dans le groupe des MK ($p=0,03$ et $0,06$ respectivement).

Conclusion. – Cette première étude prospective exhaustive dans une région française montre une incidence de la MK élevée par rapport aux données antérieures. L'augmentation d'incidence des formes incomplètes peut expliquer cette différence. L'échocardiographie est particulièrement contributive au diagnostic de ces formes incomplètes.

CL032

Enquête sur les BCGites aux urgences pédiatriques

M.C.Renoux, G. Guyon, A. Didillon, G. Mac Bullen, M. Maestracci, M. Rodiere Urgences Pédiatriques, CHU, Montpellier, France

Objectifs. – Evaluation épidémiologique de l'incidence des BCGites au service des urgences.

Matériels et méthodes. – Étude prospective menée depuis juillet 2006 aux urgences pédiatriques de Montpellier sur les enfants se présentant pour BCGite.

Résultats. – 22 cas ont été recueillis, l'âge moyen de vaccination est de 12,2 mois, les symptômes apparaissent en moyenne 1,8 mois après la vaccination. Nous retrouvons dans 88 % des cas un érythème, dans 19 % des cas un écoulement, dans 14 % des cas une adénite régionale <10mm, dans 90 % des cas une tuméfaction, associée à une collection dans 63,6 % des cas dont le diamètre moyen est de 28,6 mm et survenant au site injection. 7 incisions (32 %) et 2 drainages chirurgicaux ont été pratiqués (9 %). 6 erreurs (35 %) de site injection ont été notées (quadriceps, région axillaire...). Aucun cas de BCGite généralisée n'a été noté et aucune complication locale de type ostéite. D'après le suivi téléphonique des enfants, un geste simple de drainage local a permis une durée d'évolution beaucoup plus brève.

Commentaires. – Les critères préconisés par IUALTD pour l'arrêt de la vaccination systématique par le BCG sont atteints en France. Le Comité Technique des Vaccinations maintient encore obligatoire en France la vaccination par le BCG pour les nouveaux-nés à risque à l'âge de 1 mois et avant l'entrée en collectivité. La voie intradermique avec le seul vaccin BCG SSI est autorisée dans un souci d'harmonisation européenne. Depuis sa mise en route, de nombreux effets secondaires sont rapportés par les médecins vaccinateurs. Malheureusement, il n'existe pas de système de surveillance et de notification spécifiques pour les effets secondaires des vaccins, en particulier du BCG. Ces effets secondaires du BCG ou BCGites sont-ils dus à une mauvaise technique (erreur site injection, surdosage par mal dilution, injection trop profonde) elle-même secondaire à un manque de formation ou d'expérience des vaccinateurs ou à la souche elle-même ?

Conclusions. – Cette expérience est à ajouter au dossier d'évaluation nationale de l'incidence des complications de la vaccination intradermique. Les services d'urgences pédiatriques jouent un rôle de sentinelle épidémiologique pour les pathologies infectieuses et les effets secondaires des médicaments ou des vaccins.

SFP / Réanimation et néonatalogie

CL033

Réseau de santé périnatale et grande prématurité : expérience du réseau PAULINE

P. Tilmont^a, M. Poher^a, A. Decoopman^b, E. Robin^c, P. Bigourd^d, O. Guilluy^e, G. Duval^f, J.F. Lemaitre^g, R. Lefevre^h

^aCentre Hospitalier, Calais, France

^bCAMSP, Calais, France

^cCentre Hospitalier, Dunkerque, France

^dCAMSP, Dunkerque, France

^eCentre Hospitalier, Helfaut, France

^fCentre Hospitalier CAMSP, LONGUENESSE, France

^gCentre Hospitalier CAMSP, Boulogne, France

^hCHAM, Montreuil, France

Objectifs. – Évaluer la prise en charge de la grande prématurité (AG inférieur à 29 semaines) dans le cadre d'un réseau de soins

Méthodes. – Le réseau de santé PAULINE (littoral Nord-Pas-de-Calais et Audomarois: 8 maternités, 5 services de néonatalogie, 4 CAMSP, 11 000 naissances par an) a mis en place une politique de transfert in utero et un suivi de la grande prématurité avec une évaluation à 2 ans (Brunet-Lézine) et à 4 ans (WPPSI-R). les données sont exploitées sous Epi-Info.

Résultats. – Entre 2000 et 2005, 212 nouveau-nés d'AG inférieur à 29 semaines ont été pris en charge (AG moyen : 26,5 sem, PN moyen: 920 g) dont 81,1 % nés en niveau 3. 22,6 % sont décédés (30 % ceux nés hors niveau III, 20,9 % pour les autres: RR=1,13 [IC95 %:0,91-1,40]). 40,8 % des nouveau-nés sortis vivants ont présenté une dysplasie broncho-pulmonaire, 7,9 % une leucomalacie kystique, 9,1 % une rétinopathie. A 2 ans AC (86 enfants nés entre le 01/01/2000 et le 31/12/2003, taux de suivi: 83,5 %), 7 enfants (8,1 % des suivis) présentent une infirmité motrice cérébrale (dplégie:4, hémiplégié:1, quadriplégie:2) et 5 des anomalies du tonus non spécifiques. La marche est acquise chez 72 enfants (AC moyen: 15 mois). 1 enfant présente une surdité appareillée et 12 des troubles de la vision (strabisme, trouble

de la réfraction). Le QD global moyen est égal à 85 (70-111), avec un déficit plus marqué pour le langage (QDL moyen: 78, 60-112).

A 4 ans (44 enfants nés en 2000 et 2001, 84,6 % des sortis vivants), 8 enfants présentent un déficit moteur (monoplégie:1, hémiplegie:1, diplégie:6) et 2 une ataxie. Le QI global est égal à 102 (66-149), le QI verbal à 103 (47-149) et le QI de performance à 97 (62-139). On relève des troubles de l'attention (41 % des enfants suivis) et du sommeil (27 %), une hyperactivité (25 %), et des difficultés du langage (30 %). Des troubles praxiques sont présents une fois sur 2. 1 enfant présente une surdité modérée non appareillée et 9 une correction visuelle. Un asthme est signalé chez 7 enfants.

Conclusion. – La mise en place des réseaux de soins favorise le transfert in utero de la grande prématurité et l'organisation de la prise en charge post-natale de cette population, très faible quantitativement, mais présentant un risque élevé de déficit moteur et d'anomalies du comportement

CL034

Gest de coombs direct positif chez le nouveau-né de mère RhD négatif après prophylaxie anti-D du troisième trimestre

A. Cortey, M. Larsen, M. Berry, B. Carbonne, Y. Brossard
Hôpital Saint Antoine, Paris, France

Le diagnostic en maternité d'une incompatibilité érythrocytaire, chez le nouveau-né, par test de coombs direct (CD), influence la surveillance après la sortie. L'administration systématique à 28 SA d'anti-D à toutes les femmes RhD négatif est recommandée par le groupe d'experts dans les RPC sur l'immunoprophylaxie Rhésus*. Les IgG anti-D injectées sont en partie transmises à l'enfant et peuvent positiver faiblement le CD.

Objectif. – Suivre l'impact de l'injection prophylactique de 300µg d'anti-D chez la femme RhD négatif en début de 3ème trimestre de grossesse sur le statut immunohématologique du nouveau-né.

Patients et méthode : Le Centre National de Référence d'Hémodiologie Périnatale assure les bilans mère-enfant pour la prophylaxie RhD du post-partum de Maternités d'Ile de France. Une analyse rétrospective des résultats de CD compare les enfants de Rh D positif et de Rh D négatif sur le 4ème trimestre 2006 (9 mois après la mise en place des RPC) avec pour référence le 4ème trimestre 2005 (pas d'anti-D à 28 SA), puis sur l'ensemble de l'année 2006.

Résultats. – Au 4ème trimestre, sur 2198 nouveau-nés en 2005 et 2395 en 2006, il y a 4,3 % de CD positif. Pour les nouveau-nés RhD négatif : 2 % de CD positif en 2005 et 2006 par incompatibilité ABO. Pour les nouveau-nés RhD positif : 6 % de CD positifs en 2006 vs 4,2 % en 2005 (p<.005). Cette augmentation de fréquence pourrait s'accroître avec la généralisation de la prophylaxie Rh du 3ème trimestre.

Sur toute l'année 2006, 35,8 % des nouveau-nés de mère RhD négatif (sur 8710 nouveau-nés) sont RhD négatif avec 2,08 % de CD positif par incompatibilité ABO (26 % O/B, 72 % O/A). Chez les nouveau-nés RhD positif, 5,31 % ont un CD positif (vs 2,08 % ; p<.001) dont 2,42 % par anti-D passifs (NN asymptomatiques de groupe sanguin O) et 2,89 % par incompatibilité ABO isolée ou renforcée par un anti-D passif.

Conclusion. – L'injection systématique de 300µg d'anti-D à 28SA chez les femmes RhD négatif, augmente la fréquence de la positivité du coombs direct chez le nouveau-né, qui en dehors d'une incompatibilité ABO associée, est sans conséquence clinique.

[1] J gynécol obstet biol reprod, 35 S1, 2006

CL035

Atteinte laryngée et hémangiomes cervico-faciaux : à propos de 40 cas

M. Piram^a, V. Couloigner^b, C. Bodemer^b, Y. De Prost^b, D. Hamel-Teillac^b

^aHôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

^bHôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Les angiomes laryngés sous glottiques (ALSG) sont rares; dans 50 % des cas, ils sont associés à un hémangiome cutané localisé en cervico-facial. En 1997, l'association hémangiome en *barbe* et angiome laryngé a été décrite. Le but de cette étude est d'analyser l'aspect et la localisation des hémangiomes en *barbe* associés à un ALSG.

Etude rétrospective et prospective concernant des enfants présentant un hémangiome touchant tout ou partie du territoire dit en *barbe*, vus en Dermato-

logie entre 1987 et 2006. Nous avons retenu les atteintes des zones pré, rétro et auriculaires, mandibulaires, labiales inférieures, mentales, sous mentales, cervicales antérieures et latérales. Le terme *barbe* a été attribué aux hémangiomes de topographie bilatérale et *hémibarbe* pour ceux dont l'atteinte était médiane exclusive, ou médiane et unilatérale. Les caractéristiques cliniques des hémangiomes ont été notées.

40 dossiers ont été étudiés : 33 filles et 7 garçons âgés de 10 jours à 2,3 ans. Le suivi moyen était de 2,4 ans. 25 patients avaient un hémangiome en *barbe* et 15 en *hémibarbe*. Un ALSG a été diagnostiqué chez 19 patients: 16 *barbe* et 3 *hémibarbe*. Il était asymptomatique 3 fois. L'hémangiome cutané était télangiectasique 14 fois, les principales localisations étaient la lèvre inférieure (n=17), la région cervicale antérieure (n=14) et la gencive inférieure (n=12).

Les ALSG ont une évolution en 3 phases. Au cours de leur phase proliférative, ils peuvent être obstructifs et mettre en jeu le pronostic vital. Notre travail confirme le risque d'atteinte laryngée lorsqu'un hémangiome, est localisé en *barbe* ou *hémibarbe*. Cette probabilité est très élevée dans le cas d'une atteinte bilatérale. La localisation cervicale antérieure ou de la gencive inférieure, un aspect télangiectasique nous semblent de bons marqueurs d'atteinte sous glottique associée.

La localisation en *barbe* ou *hémibarbe* d'un hémangiome doit faire évoquer l'existence d'une atteinte laryngée sous-glottique associée; il faut en prévenir les parents et les sensibiliser aux signes cliniques mineurs. En l'absence de signes cliniques, une surveillance s'impose tandis que la prise en charge thérapeutique de l'atteinte laryngée symptomatique reste discutée.

CL036

Gestes douloureux et nombre de tentatives en réanimation néonatale

R. Carbajal^a, A. Lapillonne^b, M. Granier^c, P. Durand^d, R. Lenclen^e, A. Coursol^f, P. Hubert^g, L. De Saint Blanquat^h, A. Roussetⁱ, C. Danan^j, S. Coquery^k, P. Nolent^a, S. Ducrocq^l, C. Saizou^m, R. Shanklandⁿ, P. Cimerman^a, P.Y. Boëlle

^aHôpital d'enfants Armand Trousseau, AP-HP, Paris, France

^bHôpital St Vincent de Paul, réanimation néonatale, AP-HP, Paris, France

^cCH du Sud Francilien Louise Michel, EVRY, France

^dHôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

^eCH Poissy St Germain, Poissy, France

^fCH René Dubos, Pontoise, France

^gHôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

^hHôpital St Vincent de Paul, réanimation chirurgicale, AP-HP, Paris, France

ⁱCHI André Grégoire, Montreuil, France

^jCHI, Créteil, France

^kHôpital Antoine Beclère, AP-HP, Clamart, France

^lHôpital Cochin Port-Royal, AP-HP, Paris, France

^mHôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

ⁿCNRD. Hôpital d'enfants Armand Trousseau, Paris, France

^oHôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris, France

Contexte. – Les tentatives répétées lors des gestes douloureux aggravent considérablement la douleur des gestes. Il n'existe pas de données relatives aux nombres de tentatives pour les gestes douloureux réalisés chez les nouveau-nés.

Objectif. – Déterminer le nombre de tentatives nécessaires pour accomplir les gestes douloureux pratiqués chez les nouveau-nés admis dans les unités de réanimation néonatale et pédiatrique.

Méthodes. – Un ensemble de données concernant tous les gestes douloureux a été recueilli sur une période de deux mois pour tous les nouveau-nés admis dans 13 unités de réanimation de niveau III de la région Ile de France (11.3 millions d'habitants) de l'admission jusqu'au 14ème jour d'hospitalisation. Le nombre de tentatives pour accomplir ces gestes a été colligé en temps réel. Etude EPIPPAIN

Résultats. – 430 nouveau-nés ont été inclus dans l'étude. Les moyennes ± DS pour l'âge gestationnel, le poids de naissance, le score CRIB et le nombre de jours de participation à l'étude ont été respectivement de : 33,0 4,6 semaines d'aménorrhée, 1962 957 grammes, 2,21 3,0, et 8,4 4,6 jours. Au total, 30018 gestes considérés comme douloureux ont été réalisés. 43 gestes différents ont été identifiés.

Conclusions. – Beaucoup de gestes douloureux requièrent plus d'une tentative pour être terminés. Les tentatives répétées augmentent le fardeau de douleur chez les nouveau-nés. Il semble donc crucial de développer non seulement des stratégies pour réduire le nombre de gestes douloureux mais aussi pour réduire le nombre de tentatives pour mener à bien ces gestes.

CL037

EEG d'amplitude : principe et applications en réanimation polyvalente

G. Loron, S.M. Saad, G. Delebarre, P. Morville, N. Bednarek

Institut Alix de Champagne, REIMS, France

Objectifs. – En réanimation polyvalente l'EEG d'amplitude (aEEG) offre un avantage par rapport à l'EEG standard : le monitoring cérébral continu devient accessible. L'EEG standard est précis, mais soumis à de nombreux artefacts ; sa pose, sa surveillance et sa lecture nécessitent du temps et de l'expertise. L'aEEG utilise une ou deux dérivations, dont le signal subit filtrage, rectification et compression semilogarithmique. Sa pose est simple et durable, l'enregistrement peut s'étendre sur plusieurs jours.

Méthodes. – 240 prématurés, 27 nouveaux-nés présentant une souffrance fœtale aiguë à terme, et 10 enfants admis pour détresse neurologique ont été enregistrés depuis 2 ans dans notre unité. La classification choisie est simple et accessible par tous : tracé normal (type 1), modérément altéré (type 2) et sévèrement altéré (type 3). Les éléments étudiés sont l'amplitude, les décrochages, témoignant de crises convulsives et la modulation de l'amplitude (veille/sommeil)

Résultats. – L'introduction de l'aEEG dans le service a nécessité au préalable la formation à la pose et à l'interprétation de l'ensemble du personnel soignant.

Le monitoring continu cérébral dans le contexte d'anoxo-ischémie du bébé à terme a été particulièrement bénéfique dans la précocité du diagnostic des crises convulsives et la surveillance du traitement antiépileptique. 2/3 de ces enfants furent admis à des horaires où seul l'aEEG était disponible. L'évolution du tracé de fond durant les 72 premières heures serait un indice pronostique précoce.

En réanimation pédiatrique, l'aEEG permet d'évaluer le degré de souffrance neurologique notamment en cas de coma, permet là aussi un dépistage précoce des crises et une évaluation rapide de l'efficacité de la thérapeutique entreprise.

Chez le prématuré, l'aEEG offre un monitoring continu peu invasif. La maturation de l'électrogénèse complique l'interprétation, cependant l'aEEG via des enregistrements répétés pourrait suivre la cinétique de cette maturation et apporter des arguments pronostiques.

Conclusion. – L'EEG d'amplitude est une technique de monitoring cérébral continu, relativement simple à utiliser et très complémentaire de l'EEG standard. Son aide est précieuse en réanimation polyvalente, à condition d'une bonne formation.

CL038

Traitement de la hernie de coupole diaphragmatique par ventilation par oscillation et chirurgie différée

V. Datin-Dorrière^a, E. Walter-Nicolet^b, V. Rousseau^a, P. Taupin^a, S. Parat^a, Y. Révillon^a, P. Hubert^a, D. Mitanchez^b

^aHôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

^bHôpital Armand Trousseau, Paris, France

Objectif. – analyser le devenir néonatal de patients porteurs de hernie de coupole diaphragmatique (HCD) isolée traités par ventilation par oscillation en première intention et chirurgie différée, sans assistance respiratoire extra-corporelle (ECMO).

Patients et méthode : étude rétrospective mono-centrique entre janvier 2000 et novembre 2005. Les enfants ont été traités selon le protocole suivant : ventilation par oscillation en première intention, monoxyde d'azote inhalé en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et chirurgie différée après stabilisation hémodynamique et respiratoire.

Résultats. – 82 patients ont été inclus. Pour 79 d'entre eux, (86 %) le diagnostic était posé en période prénatale et 78 (95 %) étaient nés sur place. Le taux de survie à 1 mois était de 69,9 % (55.1-75.9) selon la courbe de survie de Kaplan-Meier. La réparation chirurgicale avait lieu en moyenne à 5 (1-14) jours. Les survivants étaient sevrés de la ventilation assistée à un âge moyen de

16 jours (3-37). Les 82 patients de l'étude ont été divisés en 3 groupes : ceux extubés avant 15 jours de vie, ceux extubés après 15 jours et les décédés. Aucun des critères relevés pendant la période prénatale n'était formellement prédictif de l'évolution néonatale, en dehors de la position de l'estomac en intra-abdominal qui était le meilleur facteur prédictif de survie pour les HCD gauches. L'HTAP durant la période pré-opératoire était plus sévère dans le groupe des patients décédés et était prédictive de la durée de la ventilation pour les survivants. Durant les 48 premières heures, un meilleur index d'oxygénation supérieur à 13 et une meilleure PaCO₂ supérieure à 45 étaient prédictifs d'une évolution défavorable. La durée moyenne d'hospitalisation était de 53 jours [17-180]. Aucun enfant n'a été trachéotomisé. Deux enfants sont sortis avec une oxygénothérapie pendant 6 et 15 mois respectivement.

Conclusion. – la prise en charge néonatale des enfants porteurs de HCD isolée par une ventilation par oscillation précoce, une chirurgie différée et sans ECMO permet un taux de survie comparable aux autres séries rapportées avec une faible morbidité respiratoire.

SFP / Pédiatrie générale

CL039

Fréquence et morbidité des pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* de l'enfant

K. Bessaci-Kabouya^a, G. Nolevaux^b, L. Andréoletti^a, M. Abely^a, C. De Champs^a, J. Motte^a

^aCHU, Reims, France

^bCHR, Troyes, France

Objectifs. – Evaluer la fréquence, la présentation clinique et la morbidité des pneumopathies à *Mycoplasmapneumoniae* (*Mp*)

Patients et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les enfants hospitalisés au CHU de Reims de 1999 à 2006, pour une pneumopathie à *Mp*. La preuve de l'infection à *Mp* était apportée par la sérologie (détection sérique de la présence d'IgM et d'IgG par un test ELISA quantitatif).

Résultats. – 76 enfants ont été inclus dans cette étude. Les pneumopathies à *Mp* représentaient 16 % de l'ensemble des pneumopathies hospitalisées durant la période d'étude avec une fréquence de 34 % en 2004 et de 26 % en 2005. L'âge moyen des enfants était de 6,8 ans. L'infection était exceptionnelle avant 2 ans (0,03 %) mais très fréquente entre 2 et 5 ans (44 %). La toux (80 %) et la fièvre (56 %) étaient les signes d'appel les plus fréquents. La valeur moyenne de la CRP était de 71 mg/l. La radiographie thoracique montrait un aspect typique de pneumonie hilifuge dans 23 % des cas et une PFLA dans 13 % des cas. Plusieurs enfants ont présenté des formes cliniques sévères : 6 épanchements pleuraux, 2 pneumopathies interstitielles hypoxémiantes, 9 crises d'asthme. L'évolution a été émaillée de complications extra-respiratoires dans 16 % des cas : péricardite, méningites aseptiques, encéphalite, état de mal convulsif, arthrite de hanche, gingivo-stomatite bulleuse et kérato-conjonctivite, anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique, crise vaso-occlusive chez un drépanocytaire. La durée moyenne d'hospitalisation était de 6 jours (2 à 18 jours). L'antibiothérapie initiale était mal adaptée dans 21 % des cas (Blactamines). Une enfant garde des séquelles respiratoires après un an d'évolution (bronchiolite oblitérante). Dans tous les autres cas l'évolution a été favorable sous traitement par macrolides.

Conclusions. – Les pneumopathies à *Mycoplasmapneumoniae* sont fréquentes chez l'enfant dès l'âge de 2 ans. Le diagnostic étiologique est parfois difficile à établir initialement compte tenu de l'absence de signes spécifiques. Leur évolution peut être émaillée de complications respiratoires et extra-respiratoires, et des séquelles respiratoires sont possibles même si dans la majorité des cas l'évolution est favorable sous traitement par macrolides

CL040

Contrôle de l'asthme à 1 mois d'une crise traitée aux urgences pédiatriques

S. Mas, S. Fisson, S. Rigal, L. Seris, H. Comont, M. Grall-Lerosey, C. Marguet
CHU Charles Nicolle, Rouen, France

Le traitement (ttt) de l'asthme aigu aux urgences comprend l'évaluation des facteurs de risque et de gravité, le ttt de la crise et le retour à domicile.

Malgré la fréquence de l'asthme, la littérature pédiatrique est limitée, le protocole optimal reste à définir et l'évolution au décours n'a pas été étudiée.

Objectif. – Évaluer le contrôle de l'asthme 1 mois après la crise.

Méthodes étude. – prospective sur 3 mois (fév-avril 2006). Inclusions enfant < 2 ans avec = 3 bronchiolites ou > 2 ans avec une crise d'asthme. Déroulement recueil des données par questionnaire, évaluation de la gravité et prise en charge standardisée (recommandation de la Société de Pneumologie Pédiatrique, Marguet C. Rev Mal Resp 2007), prescription d'un ttt à domicile, d'un plan d'action expliqué et d'un carnet journalier de surveillance. À 1 mois, le contrôle de l'asthme est évalué par questionnaire téléphonique et recueil du carnet.

Résultats. – 119 enfants inclus (G/F 1,69 et âge médian 4 ans), antécédents familiaux (asthme 58 %, atopie 81 %), personnels (eczéma 31 %, allergie 36 %, asthme nourrisson 78 %, hospitalisation pour asthme 52 %), tabac 48 %, humidité habitat 13 %. L'asthme était connu dans 88 % avec un ttt quotidien dans 66 %. L'asthme est mal contrôlé 3 mois et 1 sem avant la crise dans 61 et 53 %. Prise en charge à domicile 76,5 % ont pris des b2 (médiane 600µg) et 17,6 % des corticoïdes oraux (médiane 0,9 mg). Evolution aux urgences La gravité est légère/modérée/sévère dans 37 %/45,4 %/17,6 %, 34,5 % sont hospitalisés. Evolution à 1 mois 33 % sont mal contrôlés, la durée de la crise est de 3j et 42 % récidivent. Le suivi du plan d'action diminue le recours médical (p=0,02). Facteurs de risque de gravité initiale garçon (p<0,001), atopie familiale(p=0,03), prématurité(p=0,003), l'humidité habitat(p=0,04) et mauvaise observance(p=0,02). Facteurs de risque de mauvais contrôle à 1 mois nouvelle crise(OR=6,7), garçon(OR=5,9) et gravité initiale (OR=0,04).

Conclusion. – Nous rapportons des facteurs de gravité de la crise différents de ceux rapportés dans la littérature (antécédents d'hospitalisation, adolescence, mauvais contrôle antérieur). Le mauvais contrôle à 1 mois et le nombre de rechutes sont très fréquents et suggèrent un sous traitement de l'asthme au décours de la crise.

CL041

La fibroscopie bronchique doit-elle être systématique dans la tuberculose pulmonaire de l'enfant ?

K. Arlaud^a, G. Gorincour^a, J. Bouvenot^a, H. Dutau^b, J.C. Dubus^a

^aCHU Timone Enfants, Marseille, France

^bCHU Sainte Marguerite, Marseille, France

Objectifs. – Une fibroscopie bronchique est recommandée dans la prise en charge initiale de la tuberculose pulmonaire de l'enfant. Notre objectif était de décrire et de corréler les atteintes endoscopiques aux données cliniques et radiologiques initiales (radio standard, n=53 et scanner thoracique, n=45).

Matériels et méthodes. – Cinquante-trois enfants (6,5 +/- 4,4ans ; 58,8 % de garçons) atteints de tuberculose maladie ont été inclus dans une étude rétrospective de 1995 à 2006.

Résultats. – La fibroscopie bronchique était normale dans 51 % des cas. Une atteinte trachéo-bronchique sévère (compression extrinsèque > 50 % ou masse endoluminale obstruant >25 % de la lumière) était retrouvée chez 10 patients. La fibroscopie bronchique a guidé un traitement dans 13 cas (corticoïdes n=12 ; extraction de granulome au bronchoscope rigide n=1) et a permis d'identifier Mycobacterium tuberculosis chez 3 patients (5,7 %). Aucune association n'a pu être établie entre les données endoscopiques et des données cliniques ou de la radio standard. A l'inverse, une forte association a été retrouvée entre une atteinte endoscopique sévère et un rétrécissement de la lumière trachéo-bronchique sur le scanner (p<0,001). La valeur prédictive négative du scanner était de 100 % (IC 95 % = 91-100 %). En se basant sur les résultats du scanner, la fibroscopie bronchique aurait pu être évitée dans environ 60 % des cas.

Conclusions. – La fibroscopie bronchique demeure utile dans l'arsenal diagnostique et thérapeutique de la tuberculose pulmonaire de l'enfant, mais elle n'a modifié le traitement ou permis d'obtenir une preuve bactériologique que chez une minorité de nos patients. Nous proposons donc de n'indiquer une fibroscopie bronchique chez les enfants atteints de tuberculose pulmonaire que si le scanner initial retrouve un rétrécissement de la lumière trachéo-bronchique.

CL042

Ostéodensitométrie par tomodensitométrie quantitative chez les enfants atteints de mucoviscidose

E. Blondiaux^a, C. Cellier^a, M. Le Yaouanq-Leroux^b, C. Marguet^c, P. Le Dosseur^a, E. Mallet^c

^aService de radiologie pédiatrique, CHU, Rouen, France ; ^bService de pédiatrie, Centre Hospitalier, Dunkerque, France

^cCRCM, CHU, Rouen, France

Objectifs. – Évaluer par tomodensitométrie quantitative (QCT : Quantitative Computed Tomography) le statut minéral osseux d'enfants et adolescents atteints de mucoviscidose.

Méthodes. – Une étude préliminaire mesurant la densité minérale osseuse par QCT a été réalisée chez 36 enfants atteints de mucoviscidose suivis au CHU de Rouen. Les patients étaient âgés de 2 à 16 ans. L'ostéodensitométrie par QCT a été effectuée au niveau du rachis lombaire au décours du scanner thoracique de surveillance. Les résultats de densité minérale osseuse par QCT ont été comparés aux résultats obtenus par absorptiométrie biphotonique (DXA : Dual energy X-ray Absorptiometry) recueillis chez 24 enfants de l'échantillon. Les marqueurs sériques du métabolisme phosphocalcique, de l'inflammation et de l'état nutritionnel, le VEMS, les colonisations pulmonaires bactériennes, les paramètres anthropométriques et le génotype ont été mesurés pour chaque patient.

Résultats. – En QCT, la densité minérale osseuse moyenne était de 173,23 g/cm³ (écart type[ET]=23), avec un Z-score moyen de 0,25 (ET=0,9). Le Z-score moyen en DXA au niveau du rachis lombaire était de -0,59 (ET=1,2). Le Z score était inférieur à -1 chez 29,1 % des patients en DXA et chez 5,6 % des patients en QCT. Les résultats en DXA et en QCT étaient corrélés positivement (coefficient de corrélation de Spearman : rs=0,7 ; p<10⁻⁴), mais les résultats obtenus en DXA étaient globalement inférieurs avec une différence moyenne de -0,84 (p<10⁻⁴). Les adolescents étaient plus déminéralisés que les enfants en QCT (p=0,05) et les garçons tendaient à être plus déminéralisés que les filles. La déminéralisation osseuse n'était pas corrélée au VEMS.

Conclusion. – Plus précise mais plus irradiante que la DXA, la QCT est une technique de mesure qui paraît plus appropriée à un suivi longitudinal chez l'enfant, à condition d'adapter le site de mesure et l'irradiation délivrée. Nous proposons d'établir de nouvelles normes de référence pédiatriques en QCT à partir de mesures de densité minérale osseuse réalisées au niveau du rachis dorsal chez des enfants exempts de pathologie osseuse. Il serait alors possible de surveiller la densité minérale osseuse et l'atteinte thoracique en une seule acquisition tomodynamométrique.

CL043

Devenir à long terme des enfants ayant un grêle court

I. Volbrecht, B. Digeon, B. Santerne, M.L. Poli-Merol, M.A. Bouche Pillon-Persyn, F. Lefebvre, M. Belouadah, J. Motte, P. Morville, M. Abely
CHU, Reims, France

Objectifs. – Le pronostic du syndrome de grêle court chez l'enfant s'est amélioré grâce au développement de la nutrition parentérale (NP) et entérale (NEDC). L'arrêt d'une assistance nutritionnelle ne doit pas être considérée comme un état de guérison; les capacités intestinales peuvent s'avérer ultérieurement insuffisantes pour maintenir un bon état nutritionnel.

Le but de cette étude est d'évaluer l'évolution au long cours des enfants ayant un grêle court, particulièrement en terme de croissance staturo-pondérale.

Matériel et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective des patients ayant un grêle court suivis au CHU de Reims durant les 15 dernières années. Le diagnostic était porté sur une amputation de l'intestin grêle de plus de 50 % de la longueur théorique pour l'âge ou bien sur une résection ayant nécessité une NP durant plus de 2 mois. Les données recueillies concernent la période initiale (étiologie, étendue de la résection, présence de la valvule de Bauhin) et l'évolution à long terme (sevrage de NP et NEDC, croissance staturo-pondérale, bilan nutritionnel et supplémentation).

Résultats. – 24 patients ont été inclus. Le recul est de 6,9 +/-4,5 ans (moyenne +/- écart type). Les étiologies sont principalement néonatales (80 %) dont l'entérocolite ulcéro-nécrosante (37 %). La longueur de grêle résiduel est de 24 +/-14 %. La durée de la NP est de 12,7 +/-22 mois. L'alimentation entérale a été débutée à 33 +/-21 jours après la résection intestinale.

A long terme, on observe que 39 % des patients ont une croissance staturo-pondérale satisfaisante avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur au 25ème percentile, bien que 3 avaient un grêle résiduel inférieur à 16 %. Cependant, on note que 22 % (n=5) des patients ont un IMC inférieur au 3ème percentile; bien que 3 patients avaient une longueur de grêle résiduel supérieure à 26 %. Pour certains, une assistance nutritionnelle aurait pu être proposée. Malgré une supplémentation en vitamines et en oligo-éléments, des carences sont notées chez 10 patients.

Conclusion. – Quelque soit l'étendue de la résection et ce malgré une évolution favorable à court terme, la croissance staturo-pondérale peut s'avérer ultérieurement insuffisante. Il convient de suivre ces patients afin d'évaluer leur état nutritionnel.

CL044

Anomalies de naissance des artères coronaires chez l'enfant : rôle clé du coroscanner

M. Jemmali, D. Marini, P. Vouhe, F. Brunelle, D. Sidi, D. Bonnet, P. Ou
Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Objectifs. – La naissance anormale de la coronaire gauche à partir du sinus droit avec un trajet interaortopulmonaire est une cause classique de mort subite et d'ischémie myocardique d'effort du sujet jeune. Notre observation clinique illustre la place clé du scanner 64 coupes dans le diagnostic et le bilan préchirurgical des anomalies coronaires congénitales chez l'enfant.

Patients et méthodes. – Nous rapportons l'observation d'un enfant de 12 ans qui a eu une syncope d'effort précédée d'un angor. Le tableau est fortement évocateur d'une anomalie coronaire congénitale. Nous avons alors réalisé une imagerie complémentaire avec le scanner cardiaque avec synchronisation à l'électrocardiogramme. Ce choix par rapport à la coronarographie sélective était justifié par le caractère non invasif et la possibilité d'obtenir une analyse anatomique tridimensionnelle au scanner, particulièrement utile dans ce contexte : acquisition en apnée avec synchronisation cardiaque ; coupes jointives de 64 x 0,625mm ; pitch de 0,6 ; 100 kV ; modulation automatique des mA pendant l'acquisition ; après injection de produit de contraste par voie intraveineuse (Iomeron® 400,2ml/kg à un débit de 2,5ml/sec). Les images ont été analysées à 75 % du cycle RR, correspondant à la diastole.

Résultats. – Le coroscanner avec reconstructions tridimensionnelles a permis de confirmer le diagnostic d'anomalie de naissance de la coronaire gauche à partir du sinus droit. Le scanner a également mis en évidence une sténose ostiale serrée. Enfin, le trajet interartériel de la coronaire gauche a été parfaitement précisé ainsi que ses rapports anatomiques avec les vaisseaux de la base.

Le patient a bénéficié d'une réimplantation coronaire avec des suites post-opératoires simples.

Conclusion. – Le scanner cardiaque est l'examen de choix pour le diagnostic et le bilan préchirurgical des anomalies coronaires congénitales chez l'enfant. Dans notre pratique, il est réalisé systématiquement en cas de suspicion d'anomalie de naissance des artères coronaires, en complément de l'échocardiographie et en substitution de la coronarographie conventionnelle.

CL045

Séquelles physiques des enfants inclus dans le registre des cancers de la région Rhône-Alpes (1987-1992)

C. Jerome^a, E. Steliarova-Foucher^b, J. Freycon^c, L. Casagrande^c, C. Berger^a

^aInstitut de Cancérologie de la Loire, St Priest en Jarez, France

^bCentre International de la Recherche sur le Cancer, Lyon, France

^cAssociation du Registre des Cancers de l'Enfant de la Région Rhône-Alpes, St Priest en Jarez, France

Introduction. – Des études sur la santé physique après cancer survenu dans l'enfance mettent en évidence un risque de mortalité tardive, de second cancer, d'insuffisance cardiaque, d'anomalies de croissance, d'infertilité, de dysfonctions thyroïdiennes après maladie de Hodgkin ...

L'objectif de cette étude est de connaître la répartition des séquelles chez les enfants et adolescents issus du registre des cancers pédiatriques de la région Rhône-Alpes en fonction du type de cancer et du type de traitement reçu.

Méthodes. – Il s'agit d'une étude de 616 patients âgés de moins de 15 ans (âge moyen 5,5 ans) au moment du diagnostic de cancer survenu entre 1987 et 1992 et suivis au moins cinq ans après le diagnostic ; les patients décédés avant 5 ans de suivi sont exclus. A partir d'un questionnaire ont été recueillies les informations sur l'état de santé de l'enfant au moment du diagnostic, le type et stade du cancer, les traitements reçus, et l'état physique des patients dans les années 2001-2005 soit 9 à 17 ans après le diagnostic.

Résultats. – La moyenne d'âge était de 16,5 ans aux dernières nouvelles [5 à 31 ans]. Les cancers ont été répartis comme suit : leucémie n=195, lymphomes n=93, tumeurs cérébrales n=122, cancers osseux n=28, tumeurs solides autres n=178. Les enfants ont été traités par chimiothérapie (79 %), chirurgie (65 %), radiothérapie (26 %), 1ère greffe (12 %). Le nombre moyen de séquelles par enfant est de 2,2 [109 cas sans séquelle, 1 cas avec 11 séquelles]. Les séquelles recensées sont un surpoids (31 %), des séquelles neurologiques (29 %), un retard de taille (26 %), des troubles endocriniens (25 %), des séquelles orthopédiques (18 %), des séquelles cutané-muqueuses (17 %), des séquelles visuelles (12 %), une maigreur (7 %), des séquelles rénales (15 %), une hypocoécie (6 %), des séquelles cardiovasculaires, pulmonaires ou hépatiques (5 %), des séquelles digestives ou infectieuses, un second cancer (3 %).

Conclusion. – Les cancers survenant à un âge pédiatrique provoquent des séquelles souvent graves à long terme chez les survivants. Il est nécessaire de prévoir un système efficace de suivi de ces patients et, si possible, de prévenir certaines séquelles. Ces études jouent un rôle primordial dans la connaissance des problèmes potentiels et leur prévention.

CL046

Traitement des infections à adénovirus post-greffe de moelle par immunothérapie adoptive

M. Jehanne^a, M. Ouachee^a, M. Leruez^b, V. Guerin^a, J.H. Dalle^a, K. Yacouben^a, D. Gerard^a, A. Baruchel^a

^aRobert Debré, Paris, France

^bNecker, Paris, France

L'incidence des infections à adénovirus (AdV) post-greffe de moelle allogénique est élevée et reste associée à un taux de morbidité et de mortalité important. Les traitements anti-viraux sont limités (Cidofovir et Ribavirine) et ne permettent pas toujours le contrôle de l'infection. La reconstitution immunitaire reste le paramètre essentiel du contrôle infectieux. Nous rapportons le cas d'un enfant traité avec succès par immunothérapie adoptive anti-adénovirus.

Patient. – Enfant âgé de 4 ans porteur d'une neurofibromatose (NF1) greffé avec un donneur de moelle non apparentée après rechute médullaire d'une leucémie aigue lymphoblastique. Suites de la greffe marquées par une GVH aigue cutanée de grade II corticostensible, une cystite hématurique à JC-BK virus, une réplication virale à CMV et à EBV. Diagnostic d'une infection à AdV de type C à J80 post-greffe avec symptômes digestifs (diarrhée, vomissements, anorexie) et fièvre. Contrôle partiel de la réplication par Cidofovir mais traitement compliqué d'une insuffisance rénale sévère. Echec de la Ribavirine avec toxicité hématologique majeure. Déficit immunitaire profond avec 61CD4+/mm3. Dans ce contexte d'impasse thérapeutique, réalisation d'une immunothérapie adoptive.

Méthode. – Des lymphocytes T spécifiques (CD4+ et CD8+) anti-adénovirus du donneur ont été isolés par leur sécrétion d'interféron gamma après une courte stimulation in vitro par un antigène viral. L'expansion de ces lymphocytes est ensuite obtenue in vivo.

Résultats. – 5500 CD3+/Kg ont été réinjectés sans effets indésirables, avec un recul de 7 semaines. La charge virale sanguine d'AdV s'est négativé une semaine après la réinjection. Cliniquement, les signes digestifs ont régressé. Il n'y a pas eu de réactivation de la GVH. La réponse antigénique spécifique à l'adénovirus a été confirmée in vitro par des proliférations anti-AdV positives.

Conclusion. – Nous rapportons la première expérience pédiatrique française d'immunothérapie anti-adénovirus post-greffe de moelle avec des résultats prometteurs dans une situation fréquente d'impasse thérapeutique.

Posters (2007)

Disponible sur internet le 07 avril 2007

SFRP / Recherche Clinique

P001

Dépression pré et post partum : fréquence et impact pour le développement du bébé

P. Gerardin, P. Gerardin

CHU de Rouen/CH Rouvray, Rouen, France

Objectifs. – Evaluer par une étude longitudinale la fréquence des dépressions du péripartum, leur profil, et retentissement sur le développement du nouveau-né et des interactions.

Méthodologie. – Cohorte de 205 mères âgées de 20 à 38 ans, sans facteur de risque, suivie au 3^e trimestre de grossesse, à 2 et 6 mois et au 1 an de leur enfant (stress : échelle spécifique, anxiété : STAI trait-état, dépression : MADRS et EPDS) à la Pitié-Salpêtrière. Le profil du nouveau-né a été estimé à la naissance par l'échelle comportementale de Brazelton (NBAS) et la sensibilité interactionnelle du bébé par le paradigme double-vidéo direct-différé de J. Nadel à 2 et 6 mois.

Résultats. – Population d'origine française, en couple, de bon niveau socio-économique.

20,7 % des mères sont déprimées pendant leur grossesse, 15 % sont déprimées en postpartum, 6,7 % restant déprimées de la grossesse au postpartum. Les dépressions du péripartum sont fortement liées au stress prénatal par le nombre d'événements, de sensations et leur réactivité à ceux-ci. Le nombre d'événements est lié à la diminution de la durée de grossesse. L'anxiété-état est élevée chez les femmes déprimées pendant la grossesse.

Au NBAS, les perturbations du profil des bébés de mères déprimées pendant la grossesse versus mères non-déprimées ne se retrouvent que chez les garçons et sur plusieurs dimensions (moteur, organisation des éveils, régulation des éveils).

A la double-vidéo, les bébés de mères déprimées dans le postpartum sont moins affectés par la désynchronisation de la communication maternelle que les bébés de mère non déprimée et leur réaction au stress social est plus progressive et persistante.

Conclusion. – Cette étude confirme la fréquence des dépressions du péripartum et en particulier de la grossesse. Ces différentes dépressions (pré versus post) ont chacune leurs propres facteurs de risque pour la mère et leurs propres risques pour le bébé.

Elle montre pour la première fois, en accord avec les études animales, les risques d'une dépression de la grossesse pour le développement du garçon et interroge sur le lien avec la prédominance dans l'enfance chez le garçon de certaines pathologies comme l'hyperactivité avec trouble de l'attention.

P002

Mesure du tissu adipeux sous-cutané par échographie haute-fréquence

K. Barsotti^a, R. Hankard^b, J. Roumy^b, P. Ingrand^b

^aHôpital Saint Louis, La Rochelle, France

^bCHU La Milétrie, Poitiers, France

Contexte. – Les études sur l'obésité infantile nécessitent une évaluation précise de la composition corporelle des enfants en surpoids ou obèses. La

méthode des plis cutanés qui est la plus utilisée est grevée d'une mauvaise reproductibilité.

Objectifs. – L'objectif principal de cette étude est de comparer la reproductibilité inter-observateur de la mesure du tissu adipeux sous-cutané par la méthode des plis cutanés et par échographie haute-fréquence. Les objectifs secondaires sont de comparer les mesures obtenues par ces deux méthodes dans une population d'adultes sains et dans une population pilote d'enfants obèses.

Matériels et méthodes. – Cette étude prospective a inclus 24 adultes témoins et 9 enfants obèses. Les mesures des plis cutanés ont été réalisées avec l'adipomètre de type Harpenden[®]. Les mesures échographiques ont été réalisées avec une sonde 15L8 wide sur un Acuson Sequoia512. Les mesures ont été pratiquées par deux observateurs différents sur les sites prébicipital, rétrotricipital, sous-scapulaire et supra-iliaque préalablement repérés. L'hypothèse est qu'il existe moins de variabilité entre deux mesures du tissu adipeux sous-cutané effectuées en échographie haute fréquence.

Résultats. – 1) nous observons un gain de reproductibilité exprimée en % de variation en échographie pour la mesure du total plis ($0,36 \pm 3,06$ versus $6,03 \pm 10,82$, $p < 0,05$), et le pli prébicipital ($-0,85 \pm 11,99$ versus $10,03 \pm 17,06$, $p < 0,05$) dans la cohorte d'adultes sains 2) nous n'observons pas de différence significative pour la mesure de l'épaisseur des plis selon les deux méthodes 3) selon la méthode de Bland et Altman il existe un manque de concordance entre les deux méthodes (moyenne des différences (d) = 1,22 mm, $d + 1,96$ ET = 29,96, $d - 1,96$ ET = -17,81).

Discussion. – Cette étude illustre les limitations de mesure des plis cutanés en anthropométrie et suggère la supériorité de l'échographie haute-fréquence en terme de reproductibilité inter-observateur. Elle permet une approche nouvelle de l'analyse de la composition corporelle et donc de l'estimation de la masse grasse. En pratique clinique les deux méthodes ne peuvent cependant pas être utilisées l'une pour l'autre. Ces résultats méritent d'être confirmés par une étude prospective sur un échantillon plus vaste.

P003

OSPEL : Obésité et surcharge pondérale de l'enfant au Luxembourg.

Mise en place et évaluation d'une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire

H. Samouda^a, C. De Beaufort^b, U. Schierloh^b, M.L. Lair^a

^aCentre de Recherche Public en Santé, Luxembourg, Luxembourg

^bCentre Hospitalier, Luxembourg, Luxembourg

Le Luxembourg n'échappe pas à la progression mondiale de la surcharge pondérale infantile avec une prévalence atteignant 19 % chez les enfants scolarisés. Il n'existe toutefois pas au pays de prise en charge thérapeutique efficace à long terme pour les enfants, faisant partie de la nomenclature des actes remboursés par les Caisses Maladies.

Objectifs. – Développer un programme thérapeutique de l'enfant en excès de poids : éducatif, en groupe, intensif, ambulatoire, multidisciplinaire (diététique, psychologique, sportif), intégrant la famille. Tester l'efficacité de ce programme par rapport à la prise en charge habituelle en milieu clinique : individuelle, à fréquence variable, pédiatrique, diététique.

Patients et méthodes. – 56 jeunes volontaires, résidant au Grand-Duché, âgés de 11 à 17 ans et en excès de poids, ont été invités à participer à l'étude, de

novembre 2006 à avril 2007. Un tirage au sort aléatoire stratifié sur le sexe, l'âge et le degré d'obésité (« CDC Growth Charts-United States ») a été effectué pour attribuer à chaque enfant une thérapie.

Nous avons développé un programme multidisciplinaire dont les grandes lignes sont :

- éducation nutritionnelle par l'apprentissage des principes de la pyramide alimentaire, la structuration des repas, l'aide au choix alimentaire ;
- travail psychologique sur l'image corporelle, le rôle de la nourriture et de l'activité physique, la perception du regard de l'autre ;
- activité physique ludique basée sur l'endurance, l'assouplissement et le développement de la force ;
- prise en charge des parents.

Résultats, seront développés lors du congrès :

- Stabilisation et idéalement perte de poids, avec diminution de l'adiposité totale et abdominale ;
- Amélioration du profil métabolique ;
- Modification du comportement alimentaire ;
- Amélioration de l'image corporelle et de la qualité de vie ;
- Diminution de la sédentarité ;
- Maintien de l'ensemble de ces modifications à long terme (suivi des enfants pendant 5 ans) ;
- Comparaison de l'efficacité de la prise en charge multidisciplinaire, par rapport à celle classiquement pratiquée en milieu clinique, sur base de ces critères.

Nous remercions les intervenants thérapeutiques (WEBER N., ANTHONY L., KLUPCZINSKI C., LAQUINTANA G.) pour leur collaboration dans l'élaboration et l'application du programme thérapeutique.

SFRP / Recherche Expérimentale

P004

Modélisation de la voie d'éjection droite : un préalable au développement de prothèses valvulés

Y. Boudjemline

Necker Enfants Malades, Paris, France

Objectifs. – Le remplacement percutané de la valve pulmonaire a ouvert de nouvelles perspectives. La majorité des patients candidats ont des troncs pulmonaires ectasiques rendant inapplicable cette technique. L'anatomie de la voie droite est difficilement appréciable sur les imageries conventionnelles. Nous avons souhaité utiliser les techniques de CAD (« computer assisted designing ») pour modéliser la voie droite de ces patients.

Matériel et méthodes. – les données scannographiques ou d'IRM de 10 patients opérés d'une tétralogie de Fallot ont été analysées à l'aide du logiciel Mimics. Les contours de la voie droite ont tout d'abord été définis permettant de générer un surfacage et un volume 3D de la zone d'intérêt (l'intérieur de la voie droite a un volume plein). Une valeur empirique a alors été attribuée à l'épaisseur de la paroi vasculaire permettant ainsi de générer un négatif c'est-à-dire une enveloppe du volume 3D initial (l'intérieur de la voie droite a un volume vide). Un prototype physique en plastique a été produit grâce à une imprimante 3D (W3D).

Résultats. – Les données « patients » ont permis de modéliser 10 voies droites. L'enveloppe a été reconstruite et un prototype plastique fabriqué pour tous les patients. L'anatomie était extrêmement variable d'un patient à l'autre. La longueur moyenne de la voie d'éjection à la bifurcation pulmonaire était de 4.3-cm (3-6cm). Le diamètre était également très variable (22-55-mm, moyenne 42) non seulement d'un patient à l'autre mais également chez un individu donné. La compliance de la paroi vasculaire n'a pu être étudiée par cette méthode, celle-ci étant définie par le matériel utilisé pour la fabrication du prototype.

Conclusion. – La voie droite est anatomiquement extrêmement variable d'un patient à l'autre. Néanmoins, plusieurs caractéristiques ont pu être mises en évidence et doivent servir de cahier des charges pour développer un stent valvulé universel. La modélisation peut aussi avoir un rôle individuel, permettant de tester virtuellement et in vitro le dispositif le plus approprié pour une géométrie donnée. Ce nouvel outil peut donc non seulement servir au plus grand nom-

bre en amont du développement mais également servir à planifier une procédure chez un patient donné.

P005

Diflomotecan : cytotoxicité, activité sur 2 lignées cellulaires de neuroblastome

P. Leblond^a, C. Mahieu^a, N. Watzet^a, M.P. Hildebrand^b, A. Lansiaux^a

^aCentre Oscar Lambret, Lille, France

^bUnité INSERM 814, Lille, France

Le neuroblastome est l'une des plus fréquentes tumeurs solides extra-cérébrales de l'enfant, et certaines formes gardent un pronostic sombre en dépit de traitements intensifs. Parmi les dernières molécules de chimiothérapie introduites dans leur prise en charge, on trouve les inhibiteurs de la topoisomérase I analogues de la camptothécine, le topotecan et l'irinotecan, dont le dérivé actif est le SN38. L'homocamptothécine bifluorée BN80915, ou diflomotecan, contenant un cycle lactone modifié à 7 sommets, est un inhibiteur efficace de la topoisomérase I, capable d'induire des lésions de l'ADN plus importantes que les dérivés conventionnels de la camptothécine.

Objectif. – Tester le diflomotecan sur 2 lignées cellulaires de neuroblastome, SH-SY5Y et Kelly, et comparer ses effets avec ceux des molécules de référence, SN38 et topotecan.

Méthodes. – Détermination et comparaison de la cytotoxicité des 3 molécules par tests MTS, analyse des effets sur le cycle cellulaire par cytométrie en flux, confirmation de la mort cellulaire par apoptose par méthode TUNEL, analyse en western-blot de l'expression des protéines p53, p73 et Bax.

Résultats. – Les tests de cytotoxicité montrent une activité supérieure du BN80915 à celles du SN38 et du topotecan, sur les 2 lignées cellulaires, avec des IC50 à 2 et 3 nM. L'analyse en cytométrie en flux a mis en évidence des effets différents sur le cycle cellulaire, avec un blocage en phases S et G2/M dans les Kelly, et un blocage en phases S et G1 avec apparition d'une population subG1 dans les SH-SY5Y faisant suspecter une mort cellulaire par apoptose. Celle-ci a été confirmée dans cette lignée par la méthode TUNEL. Une analyse en western-blot a permis de préciser certains mécanismes moléculaires, et l'impact du diflomotecan sur l'expression des protéines p53, p73 et Bax.

Conclusion. – Le diflomotecan semble plus actif que le topotecan et le SN38 sur les lignées cellulaires de neuroblastome SH-SY5Y et Kelly. Cette étude préliminaire ouvre des perspectives quant à la poursuite des expérimentations in vitro, la réalisation de xélogreffes, et la mise en place à terme d'un essai clinique de phase I/II chez les enfants porteurs d'un neuroblastome réfractaire au traitement conventionnel.

P006

Conséquences de la colostomie sur la flore intestinale et la translocation bactérienne chez le rat

H. Khorsi^a, N. Fontaine^a, D. Thomas^a, A. Leke^b, E. Haraux^b, F. Eb^b, J.P. Canarelli^b

^aUniversité de Picardie Jules Verne, Amiens, France

^bCHU Nord, Amiens, France

Introduction. – La colostomie est une dérivation chirurgicale, souvent temporaire, réalisée soit en cas d'occlusion, soit en cas de perforation rectale ou colique. Si cette dérivation supprime le passage des selles en aval, son retentissement sur la flore est peu connu.

L'objectif de notre étude est d'évaluer in vivo, chez le rat, l'impact de la colostomie sur la flore intestinale et ses conséquences sur la translocation bactérienne.

Matériels et méthodes. – 18 rats de type Wistar ont été réalisés dans cette étude et sont répartis en trois groupes :

G1, groupe témoin (n=6), non opéré,

G2, groupe fantôme (n=6), laparotomie sous anesthésie générale

G3, groupe opéré (n=6), colostomie sous une anesthésie générale,

Après sevrage (à J22) et une période d'adaptation de 15 jours avec une alimentation sans antibiotique, les rats subissent une colostomie gauche et sont pesés quotidiennement. 15 jours après on réalise la remise en continuité, ils sont sacrifiés 15 à près. Des prélèvements d'intestin grêle, de caecum, du colon d'aval, des ganglions mésentériques, du rein, de la rate et du foie sont effectués. Les prélèvements de tissus intestinaux ou d'organes stériles sont

pesés, broyés et analysés selon les techniques bactériologiques classiques. Pour l'étude qualitative et quantitative de la microflore, l'ensemencement a été réalisé sur des milieux ordinaires et sélectifs incubés en aéro et anaérobiose.

Résultats. – La colostomie perturbe l'équilibre intestinal microbien en particulier au niveau du colon d'aval et du caecum. On observe une prolifération très significative de la flore totale cultivée en aérobiose comme en anaérobiose, des entérobactéries, des streptocoques et des Bactéroïdes sp ($p < 0.05$). La colostomie entraîne une translocation bactérienne très importante vers les ganglions mésentériques et vers certains organes internes. C'est souvent le rein et la rate qui sont les organes les plus infectés. La fréquence de contamination de ces organes est comprise entre 40 % et 65 % chez les groupes fantômes et colostomisés alors qu'elle est de moins de 30 % chez le groupe témoin.

Conclusion. – La colostomie entraîne un dysmicrobisme intestinal en particulier au niveau du colon d'aval ainsi que du caecum et favorise la translocation bactérienne.

P007

Activité du cortex moteur primaire et mouvements spontanés chez le rat nouveau-né

M. Milh^a, M. Minlebaev^b, A. Represa^b, Y. Ben-Ari^b, R. Khazipov^b

^aHopital Timone Enfants et INSERM U29/INMED, Marseille, France

^bINSEM U29/INMED, Marseille, France

Au cours des phases précoces du développement, les mouvements fœtaux sont générés au niveau de structures sous-corticales et de la moelle épinière. Le cortex moteur primaire (M1) ne participe pas à cette motricité car la voie descendante cortico-spinale, qui permet à M1 de contrôler les motoneurons de la moelle épinière, n'est formée et mature qu'au cours de la première année de vie post-natale.

Quelle est la nature de l'activité électro-encéphalographique (EEG) de M1 avant que celui-ci ne contrôle la motricité volontaire ?

Pour répondre à cette question, nous avons étudié l'activité EEG précoce de M1 et ses relations avec l'activité motrice spontanée chez le rat nouveau-né in vivo. Ce stade correspond chez l'Homme au dernier trimestre de gestation.

L'activité EEG précoce dans M1 était discontinue, avec des bouffées d'activité rapide (8-25 Hz) entrecoupées de périodes de silence électrique. Les bouffées étaient homologues aux « delta-brush » décrits sur l'EEG des nouveau-nés prématurés humains.

Les bouffées d'activité enregistrées dans M1 ne précédaient pas mais au contraire, étaient déclenchées de manière somatotopique par les mouvements spontanés de l'animal : les mouvements des pattes antérieures déclenchaient des bouffées sur le cortex M1 latéral ; les mouvements des pattes postérieures sur le cortex M1 mérial.

Les bouffées d'activité dans M1 étaient déclenchées par l'activation des voies sensitives tactiles et proprioceptives secondaire aux mouvements car les stimulations tactiles de l'animal évoquaient des bouffées d'activité ayant les mêmes propriétés spatio-temporelles que celles qui faisaient suite aux mouvements. L'ablation chirurgicale bilatérale de S1 n'entraînait pas de modification de l'activité dans M1, suggérant que le déclenchement des bouffées d'activité dans M1 par les mouvements empruntait une voie spino-thalamo-corticale directe et non les connections intracorticales entre S1 et M1.

Au total, nous montrons que les mouvements spontanés précoces déclenchent l'unique patron d'activité précoce de M1. Le cortex M1 se comporte donc initialement comme un cortex somatosensoriel et intègre les informations sensitives provenant du corps avant de contrôler les mouvements de celui-ci au cours des phases plus tardives de développement.

P008

Evaluation de l'effet de trois immunosuppresseurs sur l'activité des lymphocytes Natural Killer in vitro

F. Garaix^a, H. Vacher-Coponat^b, L. Lyonnet^c, E. Bonnet^c, S. Ravet^c, M. Tsimaratos^a, P. Paul^c

^aHopital Timone Enfants AP-HM, Marseille, France

^bHopital de la Conception AP-HM, Marseille, France

^cLaboratoire d'exploration NK, Hopital de la Conception, Marseille, France

Les lymphocytes Natural Killer (NK) participent à l'immunité innée et leur préservation pourrait être un moyen de contrôle de certaines complications (alloréactives, virales et/ou néoplasiques) associées à l'immunosuppression des patients transplantés. Dans le cadre d'une étude clinique en transplantation rénale adulte qui a comparé 2 bras thérapeutiques randomisés (Ciclosporine/Azathioprine CsA/Aza ou Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil FK/MMF associés à des thymoglobulines et des corticoïdes), nous avons mis en évidence une meilleure reconstitution quantitative et fonctionnelle du compartiment NK sous FK/MMF à un an.

Objectifs. – L'objectif du travail était de valider in vitro l'effet propre de 3 immunosuppresseurs (FK, MMF et Rapamycine) sur l'activité de cellules NK vis-à-vis de cellules cibles représentatives de complications en transplantation.

Matériels et méthodes. – Nous avons testé l'effet des immunosuppresseurs sur l'activation et le phénotype de cellules NK de donneurs sains vis-à-vis des cellules cibles suivantes : une lignée de référence K562 (erythroleucémie déficiente en HLA-Classe I), une lignée endothéliale allogénique (HMEC) et des lignées cellulaires infectées par les virus EBV ou HHV8. L'activation NK est évaluée par un test de dégranulation (exocytose de granules cytotoxiques LAMP1).

Résultats. – Hormis la lignée K562, les cellules cibles ne semblent pas induire la dégranulation NK. L'expression de HLA-Classe I à la surface de nos cellules cibles peut expliquer l'inhibition de l'activité NK. Cette inhibition NK est partiellement levée dans les lignées HHV8 sur lesquelles nous retrouvons une down-régulation de HLA-Classe I. Bien que l'expression phénotypique des marqueurs NK CD69, CD85j et NKp46 soit modulée sous FK, la dégranulation NK ne semble pas affectée de manière représentative sous immunosuppresseurs.

Conclusion. – Ces résultats in vitro, associés aux observations chez les patients, suggèrent que la fonctionnalité des cellules NK vis-à-vis de cellules cibles relevantes de complications est préservée sous traitement FK et/ou MMF. Un suivi phénotypique et fonctionnel des NK des patients transplantés rénaux permettra de confirmer à long terme la relevance de ces résultats obtenus in vitro.

P009

Brain-Derived neurotrophic Factor (BDNF) et hétérogénéité phénotypique dans le syndrome de Rett

N. Bahi-Buisson^a, I. Guellec-Renne^a, J. Nectoux^b, H. Rosas-Vargas^b, J. Chelly^b, T. Bienvenu^b

^aService de neuropédiatrie, hôpital Necker-enfants malades, Paris, France

^bUniversité René Descartes, Institut Cochin, Inserm U567, Paris, France

Le syndrome de Rett typique est souvent lié à des mutations du gène MECP2 qui code pour une protéine répresseur de l'expression de certains gènes. BDNF, facteur neurotrophique fait partie des cibles de MECP2. On ne connaît aucune corrélation entre la sévérité du RTT, et le type de mutation dans MECP2 ou l'inactivation du chromosome X. Ceci suggère la participation d'autres facteurs génétiques.

L'objectif du travail est de rechercher une association entre le polymorphisme p.Val66Met dans BDNF et la sévérité du RTT.

Méthode. – 56 patientes RTT présentant une mutation MECP2 ont été évaluées selon les critères validés de Percy. L'étude du polymorphisme p.Val66Met a été réalisée par PCR et dHPLC. La fréquence de l'allèle Val était de 0.84 et la fréquence des différents génotypes était : Val :Val 0.76, Val :Met 0.16 et Met :Met 0.08. La fréquence des homozygotes Val :Val était significativement plus élevée chez les filles présentant des troubles sévères de l'utilisation des mains ($p = 0.025$). De plus, bien que l'effet ne soit pas significatif, nous avons observé un excès d'homozygotes Val :Val chez les filles présentant des troubles sévères de l'humeur par rapport aux filles présentant peu ou pas de troubles de l'humeur ($p = 0.20$). Aucune différence significative dans la distribution du polymorphisme n'a été observée en fonction de la sévérité des autres symptômes du RTT.

La récente implication de BDNF dans des pathologies psychiatriques renforce les résultats de notre travail suggérant que BDNF pourrait expliquer la sévérité de certains symptômes (comme l'utilisation des mains) dans le RTT.

P010**Phénotypes épithéliaux dans le développement de la prostate foetale**G. Letellier^a, M.J. Perez^a, M. Yacoub^a, P.M. Levillain^a, O. Cussenot^b, G. Fromont^a^aCHU, Poitiers, France^bHôpital Tenon, Paris, France

Introduction. – Les glandes prostatiques adultes normales contiennent 2 types cellulaires : basal et luminal. L'inhibiteur de la prolifération p27 est présent dans les cellules luminales et la plupart des cellules basales, associé à une faible prolifération. Un troisième compartiment cellulaire (TAC Transient Amplifying Cells), a été décrit dans des lésions pré-tumorales et est exceptionnel à l'état normal. Ces cellules présentent un phénotype intermédiaire entre cellules basales et luminales et une extinction de l'expression de p27 avec une prolifération élevée. Il a été montré que les cellules épithéliales de la prostate foetale co-expriment des cytokératines (CK) basales et luminales, suggérant la présence de cellules TAC dans la prostate en développement. Nous avons analysé l'expression de CKs et de facteurs impliqués dans la prolifération et l'apoptose dans le but de mieux caractériser les cellules épithéliales prostatiques fœtales.

Méthode. – L'étude immunohistochimique a été effectuée sur tissu microarray incluant 40 prostatites fœtales (13 à 40 semaines de gestation) et 10 prostatites adultes normales. L'immunomarquage a été avec les anticorps suivants : p63, CKs 5/6, 14, 18, 19, Ki67 (marqueur de prolifération), p27, EGFR (récepteur de l'EGF), Bcl2 (facteur antiapoptotique) et AR (récepteur aux androgènes).

Résultats. – Dans les bourgeons épithéliaux toutes les cellules expriment les marqueurs des cellules basales p63, CK5, CK19, CK18, Bcl2, EGFR, et toutes sont p27-. Le même phénotype est retrouvé dans les cellules basales des glandes canalisées. Dans les cellules luminales, on note une disparition de l'expression de p63 et CK5 avec au niveau proximal une diminution de l'expression de EGFR et Bcl2 et une expression focale de AR. Les cellules luminales expriment toujours CK19 et sont p27-. Au contraire, les cellules luminales des prostatites adultes montrent une expression diffuse de AR et de p27, tout en étant exemptes de marquage au CK19, Bcl2 et EGFR.

Conclusions. – Ces résultats suggèrent la forte représentation des cellules TAC dans la prostate en développement avec une expression mixte des CKs et l'absence de p27. De plus il n'existe pas de différenciation luminale complète avant la naissance, dans la mesure où les glandes proximales sont CK19+ et p27-.

SFP / Diabétologie, endocrinologie**P011****Anorexie mentale : âge de la ménarche et taille adulte**C. Rozé, C. Doyen, M.F. Le Heuzey, P. Armoogum, M.C. Mouren, J. Léger
Hôpital Robert Debré, Paris, France

Objectifs. – La survenue d'une anorexie mentale (AM) chez l'enfant a des répercussions sur le développement pubertaire et la croissance. L'objectif de cette étude a été d'analyser l'âge de la ménarche et la taille adulte de jeunes femmes ayant présenté une AM dans l'enfance, ainsi que leurs déterminants.

Sujets et méthode. – Toutes les patientes âgées de plus de 18 ans, suivies à l'hôpital Robert Debré entre 1990 et 2002 pour une AM diagnostiquée avant l'âge de 13 ans, prépubères ou en début de puberté, ont été incluses dans cette étude.

Résultats. – Au moment de l'étude, les 33 participantes étaient âgées de 21,0 [19,8 ; 24,3] ans [médiane (25e-75e percentiles)] et avaient un BMI à -0,9 [-1,5 ; -0,4] SDS. L'AM avait débuté à un âge médian de 11,4 [10,3 ; 11,8] ans et avait été diagnostiquée à 11,8 [10,7 ; 12,3] ans. Au diagnostic, 18 (55 %) patientes étaient prépubères et 15 (45 %) en début de puberté. L'âge de la ménarche était de 15,4 (13,5 ; 16,8) ans, soit significativement retardé par rapport à celle de leur mère [13,2 (12,0 ; 14,5) ans ; p<0,01]. L'âge au début de l'AM et le BMI (SDS) le plus faible au cours de l'AM étaient les facteurs prédictifs d'un retard pubertaire (p<0,01). La taille adulte était de 165,0 (163,0 ; 172,0) cm, soit 2,5 (-1,5 ; 5,0) cm au dessus de la taille cible. Cependant, 12 patientes (36 %) présentaient une taille à 3,9 cm en dessous de leur taille

cible. La durée d'hospitalisation, marqueur de sévérité et de chronicité de la maladie, était un facteur prédictif de la différence entre la taille adulte et la taille cible (coefficient B=-0,07 ; p=0,01). Aucun autre facteur [âge et stade pubertaire au début de l'AM, durée de la maladie, utilisation d'une NEDC, comorbidités associées et type d'AM (restrictif pur ou associé à des conduites purgatives)] n'a été trouvé lié à la taille adulte.

Conclusion. – L'âge de début et l'intensité de l'AM sont des déterminants importants de l'évolution de la puberté. La plupart des patientes avaient atteint leur taille cible. Cependant, un tiers d'entre elles présentait un déficit statural définitif. Une durée plus longue d'hospitalisation a été le seul facteur retrouvé comme ayant une influence négative sur la taille adulte. L'hospitalisation ne permet donc pas de réduire l'impact de l'AM sur la croissance.

P012**Hypothyroïdie congénitale et ostéodystrophie d'Albright : à propos de deux cas**

A. Khammar, R. Reynaud, N. Maurin, A. Barlier, G. Simonin, S. Sigaudy, J. Sarles

Hôpital de la Timone, Marseille, France

L'hypothyroïdie peut être un signe révélateur de pseudohypoparathyroïdie (PHP). Plusieurs hormones dont la PTH et la TSH agissent par l'intermédiaire de la voie de signalisation faisant intervenir la protéine G. Une mutation nulle au niveau du gène codant cette protéine ou au niveau du gène codant l'un des récepteurs couplés à cette protéine est responsable de l'ostéodystrophie d'Albright (OA). Nous parlons de PHP1A quand elle est associée à une résistance hormonale et de pseudopseudohypoparathyroïdie (PPHP) quand elle est isolée.

Nous présentons deux patientes suivies dans le service pour hypothyroïdie congénitale (HC) et chez qui un diagnostic de PHP1A et de PPHP a été porté ultérieurement devant l'apparition de remaniements osseux et d'un retard psychomoteur. La première présente une multirésistance hormonale associée à l'OA. Une mutation hétérozygote isoleucine103thréonine sur l'exon4 du gène GNAS1 a été identifiée chez elle ainsi que chez deux autres membres de sa famille. La seconde présente une OA isolée pour laquelle une délétion 2q37 de novo a été mise en évidence.

En conclusion, il faut rechercher une PHP ou une PPHP chez les enfants atteints d'une HC devant l'apparition de remaniements osseux et devant tout retard mental même modéré. En effet, les différents symptômes se manifestent selon une chronologie variable, ce qui rend le diagnostic clinique difficile au cours de la petite enfance. L'identification d'une mutation nous permettra d'obtenir une normalisation précoce de la PTH et de suivre plus attentivement la croissance et la puberté de ces enfants. Le dépistage des autres membres de la famille a également un intérêt.

P013**Hypothyroïdie congénitale tardive à propos de 2 cas au service de pédiatrie du CHU de Cocody**M.E. Dainguy, C. Kouakou, M. Folquet Amorissani
CHU de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire

Introduction. – L'hypothyroïdie congénitale est relativement peu connue en Côte d'Ivoire et non dépistée en période néonatale. Le diagnostic est souvent tardif, et ce d'autant plus que les manifestations cliniques sont polymorphes. Nous décrivons ici deux tableaux peu communs d'hypothyroïdie.

Observations. – 1) Nelly, 6 mois, admise dans le service pour grosse langue, respiration difficile et bruyante. Dans ses antécédents on retrouve un accouchement à 42 semaines d'aménorrhée : PN : 3100g, TN : 50 cm, PC : 33 cm et un retard psychomoteur. A l'examen clinique : Pds : 5,4 kg, T : 37,5 °C, PC : 41 cm, T° 35,6 °C, pâleur cutanéomuqueuse, sub-ictère, peau sèche, somnolence, hypotonie axiale, persistance de la fontanelle postérieure, macroglossie, volumineuse hernie ombilicale, respiration bruyante et ronflante ; râles bronchiques, souffle systolique à l'auscultation cardiaque. Le bilan complémentaire à objectivé : NFS : taux d'hémoglobine à 9,8 g/dl, dosage T4 L : 60uUI/ml. Echographie thyroïdienne : glande thyroïde en place. Echographie cardiaque : léger épanchement péricardique, hypertrophie du myocarde.

2) Kady, 3 mois hospitalisé dans le service pour dénutrition. L'interrogatoire révèle : une grossesse et un accouchement apparemment normaux : PN :2500g ; TN : 47 cm ; PC : 31cm ; des frères jumeaux décédés, l'un à la naissance et l'autre à 8 mois dans un tableau de dénutrition. L'enfant est au sein depuis la naissance. L'examen clinique retrouve : Pds : 2450g ; T :45 cm ; PC :33 cm ; T° :35° ; mauvais état général, pâleur cutanéomuqueuse, peau fripée avec pli cutané de dénutrition, macroglossie, hypotonie axiale, abdomen ballonné et hernie ombilicale. La radiographie du genou ne retrouve aucuns points d'ossification. Le bilan thyroïdien retrouve une TSH augmentée à 510mUI/l ; T3 total abaissée à 0,1ng/ml.

Les enfants bénéficient d'un traitement par la L Thyroxine et d'une surveillance clinique et biologique.

Conclusion. – Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et au développement intellectuel de l'enfant. L'hypothyroïdie, lorsqu'elle est dépistée précocement peut être traitée efficacement D'où la nécessité de l'inclure dans un programme de dépistage néonatal systématique.

P014

Prévention des troubles de la croissance au cours des maladies chroniques de l'enfant

H. Benmekhbi

Centre hospitalo-universitaire, Constantine, Algérie

Toute maladie chronique du fait de la défaillance de l'organe atteint et des traitements utilisés au long cours s'accompagne d'une anomalie de la croissance chez l'enfant, constituant alors une préoccupation majeure des parents et du pédiatre, d'où l'intérêt d'un prophylaxie à base d'hormone de croissance.

But. – Comprendre les mécanismes physiopathologiques responsables du retard de croissance et rapporter notre expérience sur la supplémentation en hormone de croissance au cours de quelques maladies chroniques tels que : Les hémoglobinopathies, l'asthme par leur hypoxie, l'arthrite chronique juvénile par son inflammation, l'intolérance au gluten par sa dénutrition, l'insuffisance rénale chronique parson ostéodystrophie sont responsables du retard statural.

Matériel et méthodes. – Pour chaque pathologie deux lots de 8 enfants âgés entre 2 et 9 ans ont été tirés au hasard Un groupe I non supplémenté en hormone de croissance et un groupe II supplémenté.

ont été apprécié : le poids, la taille, la vitesse de croissance, l'âge osseux la protidémie, la C protéine réactive, l'interleukine 2, la fibrinémie, la calcémie, la phosphorémie, le 1,25 dihydroxycalciférol, la créatinémie, la biopsie jéjunale, les gaz du sang, l'exploration fonctionnelle respiratoire, la GH, IGF1.

Résultats. – Nous avons établi une corrélation positive entre la précocité de la maladie et le retard de croissance ($p < 0,001$), de même nous avons établi une corrélation positive entre la sévérité des signes clinique et le trouble de la croissance ($p < 0,0001$), entre la durée de la corticothérapie et la petite taille ($p < 0,01$), entre le taux de CRP et le retard statural ($p < 0,01$), entre le taux d'IGF1 et le retard statural ($p < 0,001$).

L'adjonction de l'hormone de croissance dans le groupe II a permis une accélération de la vitesse de croissance de 1,6 cm par an à 4,2 cm par an avec rattrapage du couloir de croissance génétique d'avant la maladie.

Conclusion. – Les maladies chroniques et leur lourd traitement sont responsables d'altération de la croissance de l'enfant pouvant être responsable d'une petite taille définitive séquellaire à l'âge adulte d'où l'intérêt du traitement prophylactique par l'hormone de croissance.

P015

Hypoparathyroïdie-Surdité-Dysplasie rénale (HDR Syndrome) : une cause méconnue d'hypoparathyroïdie

X. Piguel^a, S. Dufresne^a, F. Gatelais^a, M. Caquard^a, N. Bouhours^a, H. Van Esch^b, R. Thakker^c, R. Coutant^a

^aCHU, Angers, France

^bCenter for Human Genetics, Leuven, Belgique

^cChurchill Hospital, Oxford, Royaume-Uni

L'association hypoparathyroïdie, surdité, et dysplasie rénale a été identifiée comme syndrome (syndrome HDR) en 1992. C'est une affection autosomique dominante due à des mutations perte de fonction du facteur de transcription

GATA3. Cependant, la présentation clinique de la maladie peut être variable comme le montre notre observation de 3 sujets atteints dans une même famille.

Patients et méthode. – Le garçon a été admis dans notre service à l'âge de 6 ans 8 mois en raison d'une crise convulsive tonico-clonique hypocalcémique due à une hypoparathyroïdie (PTH 8 pg/mL ; normale 10-55). Il avait eu une convulsion néonatale due à une hypocalcémie transitoire (1.49 mmol/L) sans hypoparathyroïdie (PTH 45 pg/mL), une perte d'audition modérée diagnostiquée à 4 ans 2 mois, et une infection urinaire à 6 ans 8 mois secondaire à un reflux vésico-urétéral. Sa sœur de 14 mois avait eu également une hypocalcémie néonatale transitoire, un reflux vésico-urétéral diagnostiqué à 8 mois, et la recherche systématique d'une hypoparathyroïdie a montré une calcémie à 1.50 mmol/L et un PTH à 2 pg/mL. Elle avait une audition normale. La mère avait une surdité congénitale et une histoire de pyélonéphrites répétées. Un bilan biologique systématique à l'âge de 39 ans a également trouvé une hypoparathyroïdie.

Résultat. – L'étude moléculaire du gène GATA 3 chez les 3 sujets a montré une délétion de 4 bases dans le quatrième exon, ayant pour résultat l'arrêt prématuré de la traduction au codon 355 avec la perte du deuxième domaine de doigt de zinc.

Conclusion. – Cette observation souligne la variabilité clinique du syndrome HDR dû à une même mutation perte de fonction de GATA 3 chez 3 sujets d'une famille. Devant une hypoparathyroïdie en apparence isolée, la recherche d'un reflux vésico-urétéral peut guider vers un syndrome HDR. L'implication de mutations de GATA 3 dans les hypoparathyroïdies véritablement isolées reste à déterminer.

P016

Une cause inhabituelle de gynécomastie

M. Caquard^a, S. Dufresne^a, F. Gatelais^a, N. Bouhours^a, J.M. Limal^a, Y. Morel^b, R. Coutant^a

^aCHU, Angers, France

^bHopital Debrousse, Lyon, France

Une gynécomastie chez un garçon prépubère doit faire rechercher : une hyperthyroïdie, une tumeur testiculaire ou surrénalienne, une tumeur sécrétante de l'HCG, certains médicaments (digitaux, spironolactone, oestrogènes).

Dans notre observation, ce jeune garçon de 8 ans et 9 mois présentait une gynécomastie isolée (de 4.5 cm de diamètre), gauche, ferme, indolore sans galactorrhée depuis six mois. La croissance s'accélérait depuis un an avec une taille évoluant de 0 à +0.5 DS. On ne notait ni surpoids (IMC : 15.8 kg/m²) ni acné. La pilosité pubienne a débuté à 8 ans sans développement des testis (volume 3 ml). L'âge osseux est avancé (10 ans).

Le bilan hormonal retrouve : oestradiol 16 pg/mL (< 20), testostérone 0.55µg/L (<0.3), S-DHEA 1.2 mg/L (0.14-1.3), FSH 0.4 IU/L (<3), LH 0.1 IU/L (<2), bêta HCG <5 IU/L. Devant l'avance de l'âge osseux et le taux de testostérone augmenté pour l'âge et le stade pubertaire ; on réalise un dosage de base et sous stimulation par l'ACTH de 17 OH progesterone. Les taux élevés à 33 ng/mL (<2) de base et 76ng/mL (<3) après ACTH font suspecter une hyperplasie des surrénales. La biologie moléculaire retrouve un hétérozygote composite pour le gène CYP21B (avec les mutations I172N et V281L).

La chirurgie et l'hydrocortisone per os à 15mg/m²/J permettront une évolution favorable sans récurrence avec une croissance et une puberté normales.

Le diagnostic de NCAH est le plus souvent évoqué devant des signes d'hyperandrogénie (acné sévère, hirsutisme, troubles des cycles menstruels, puberté précoce, infertilité) mais peut être asymptomatique. Notre observation montre que la gynécomastie en période pré pubertaire doit faire rechercher une NCAH : secondaire à l'aromatation des androgènes en excès.

P017

Évaluation non invasive de la fonction endothéliale chez les enfants obèses

B. Jouret, R. Bassil Eter, N. Lounis, J.P. Salles, C. Arnaud, P. Acar, M. Tauber
Hôpital des enfants, Toulouse, France

Introduction. – L'obésité pendant l'enfance est associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire accrues à l'âge adulte.

Objectifs. – Evaluer les propriétés mécaniques artérielles et la fonction endothéliale chez les enfants obèses et les comparer à un groupe contrôle.

Méthodes. – 60 enfants obèses (Z score = 4.68 [3.78 – 5.96]) et 55 contrôles (Z score = 0.18 [-0.41 to 0.65]) âgés de 7 à 15 ans ont été inclus. La mesure des diamètres systoliques et diastoliques de l'artère carotide commune et de l'épaisseur intima-media ont été réalisées. La compliance, la distensibilité et le module élastique incrémentiel du tronc de la carotide ont été ensuite calculés. La fonction endothélium-dépendante et endothélium-indépendante ont été évaluées par des mesures écho-Doppler de haute résolution de l'artère brachiale en réponse à l'hyperhémie (brassard) avec et sans trinitrine.

Résultats. – Les pressions systoliques et diastoliques sont significativement plus élevées chez les enfants obèses (111/ 60 vs 105/ 56 mm Hg ; $p < 0.05$). On note une augmentation significative de l'épaisseur intima-média (médiane 0.48 [0.45 – 0.53] vs 0.45 [0.44 – 0.48] mm ; $p < 0.05$) chez les enfants obèses par rapport aux contrôles. A l'inverse la compliance artérielle (0.18 [0.15 – 0.22] vs 0.22 [0.18 – 0.26] mm².mm Hg ; $p < 0.05$) et la distensibilité (0.46 [0.36 – 0.60] vs 0.62 [0.51 – 0.76] mm Hg-1.10-2 ; $p < 0.01$) sont diminuées par rapport au groupe contrôle. Le module élastique incrémentiel (2970 [2104 – 3574] vs 2098 [1700 – 2639] mm Hg ; $p < 0.0001$) est plus élevé chez les obèses. Il existe une réduction significative de la dilatation artérielle débit-dépendante (4.7 % [2.2 – 7.8] vs 8.3 % [5.5 – 10.3] ; $p < 0.01$) témoin d'une dysfonction endothéliale chez les enfants obèses.

Conclusion. – Il existe une atteinte mécanique et fonctionnelle de la paroi artérielle chez les enfants obèses. L'évaluation artérielle non invasive peut être utilisée comme dépistage précoce de l'atteinte cardiovasculaire.

P018

L'obésité en milieu scolaire : étude de 1436 cas

R. Boussoffara, Y. Belkhir, B. Mahjoub, L. Elkebir, S. Naser, M.T. Sfar
CHU Tahar Sfar, Mahdia, Tunisie

Introduction. – Nous avons mené une enquête épidémiologique transversale durant l'année scolaire 2005 – 2006 concernant 1436 adolescents scolarisés âgés de 11 à 18 ans (729 garçons et 707 filles) recrutés dans tous les collèges du gouvernorat de Mahdia.

Le but de l'étude. – A été d'évaluer la prévalence de l'obésité dans cette population et d'identifier les facteurs de risque en comparant les adolescents obèses à un groupe témoin de poids normal comparable pour l'âge.

Nos résultats ont montré que la prévalence du surpoids (obésité incluse) a été de 12,3 % (selon les références françaises : > 97ème percentile). La fréquence la plus élevée (29,4 %) a été observée dans la ville de Mahdia. Les filles ont été plus touchées par cette affection que les garçons (55,9 % contre 44,1 %). 64,9 % des adolescents en surpoids occupent un rang particulier (premier-né et dernier-né) dans la fratrie. le fait d'être enfant unique a été noté chez 5,1 % des adolescents en surpoids et 1,5 % chez le groupe témoin ($P = 0,001$). Une relation fortement significative a été trouvée entre les statuts pondéraux des parents et celles des adolescents en surpoids ($P < 10^{-5}$). Le poids de naissance et le poids à l'âge de 6 ans ont été significativement plus élevés ($P = 8.10^{-4}$; $P < 10^{-5}$) chez les adolescents obèses.

Une activité physique réduite a été significativement notée chez les adolescents en surpoids par rapport aux adolescents du groupe témoin.

La ration alimentaire a été mal répartie dans la journée ; le petit déjeuner a été fréquemment absent chez les obèses, compensé par un excès d'apport dans le reste de la journée. La prise du repas devant la télévision a été significativement plus fréquente ($P < 10^{-5}$) chez les obèses.

Conclusion. – Cette étude nous a amené à faire quelques recommandations basées sur la formation des médecins, le changement des habitudes alimentaires et l'incitation à l'activité physique.

P019

La TEP dans la caractérisation de l'hyperinsulinisme néonatal chez 49 enfants

M.J. Ribeiro^a, V. Valayannopoulos^b, I. Giurgea^b, C. Bellanné-Chantelot^c, T. Delzescaux^a, N. Bodaert^b, S. Bourgeois^a, F. Jaubert^b, Y. Aigrain^b, C. Nihoul-Fékété^b, A. Syrota^a, F. Brunelle^b, P. De Lonlay^b

^aCEA, ORSAY, France

^bHôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

^cDépartement de Cytogénétique, Hôpital St Antoine, AP-HP, Paris, France

Objectifs. – Les hyperinsulinismes (HI) sont la plus fréquente cause d'hypoglycémie chez le jeune enfant. La sécrétion inappropriée d'insuline par le pancréas est responsable d'hypoglycémies sévères entraînant un risque important de séquelles cérébrales graves. La sévérité de l'hypoglycémie est la même quelle que soit le type de lésion histologique du pancréas (focale ou diffuse). Cependant, le traitement chirurgical de l'HI diffère radicalement selon le type de lésion pancréatique. En effet, les lésions focales peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale localisée avec disparition des hypoglycémies alors que les formes diffuses résistantes au traitement médical nécessitent une pancréatectomie quasi-totale suivie d'un diabète. Le but de cette étude était d'évaluer l'utilisation de la [¹⁸F]-fluoro-L-DOPA en tomographie par émission de positons (TEP) dans la détection et diagnostic différentiel entre formes focales et diffuses d'HI.

Matériel et méthodes. – 49 enfants (30 garçons et 19 filles), d'âge compris entre 1 et 18 mois, ont bénéficié d'un examen TEP avec une ECAT EXACT HR+ (Siemens Medical Solutions). Les enfants étaient à jeun (6 heures) et le traitement a été arrêté 48 à 72 heures avant l'examen. Un balayage thorax-abdomen (2 ou 3 segments d'une durée individuelle 2.5 minutes) a été réalisé 30 à 45 minutes après injection de [¹⁸F]-fluoro-L-DOPA (4.2±1.0 MBq/Kg). Quatre ou 6 balayages ont été effectués successivement.

Résultats. – Chez 15 enfants, une hyperfixation localisée de la [¹⁸F]-fluoro-L-DOPA a été individualisée au niveau de la tête, du corps ou de la queue du pancréas tandis que une distribution diffuse du radiotracer a été observée dans le pancréas des 34 autres patients. Les 15 enfants avec une hyperfixation localisée ainsi que 9/34 enfants présentant une accumulation diffuse et résistants au traitement médical ont été soumis à résection chirurgicale respectivement partielle élective (forme focale) et quasi-totale (forme diffuse). L'histologie per-opératoire a confirmé les résultats observés en TEP chez 21/24 enfants opérés.

Conclusion. – Les résultats obtenus montrent que la [¹⁸F]-fluoro-L-DOPA permet de caractériser le type de hyperinsulinisme néonatal et de différencier les formes focales des diffuses en environ 88 % des enfants soumis à chirurgie.

P020

Registre Languedoc Roussillon du diabète de l'enfant - Données 2000-2005

F. Dalla Vale^a, A.L. Adra-Delenne^a, J.P. Daures^b, S. Lacombe^b, D. Morin^a

^aCHU, Montpellier, France

^bIURC, Montpellier, France

Objectifs. – dans le cadre d'un P.H.R.C régional, un registre du diabète de l'enfant (PEDIAB-LR) a été créé en Languedoc-Roussillon (LR). Y sont inclus tous les enfants domiciliés en LR, diagnostiqués après le 01.01.2000 et âgés de moins de 16 ans au diagnostic.

Méthodes. – Tous les centres hospitaliers de la région* participent à ce registre. Outre le recueil des données initiales, un suivi annuel est fait pour chaque enfant restant domicilié en LR. Il concerne les modalités thérapeutiques, l'équilibre glycémique et les complications.

Résultats. – De 01.2000 à 12.2005, 353 enfants ont été inclus dont 52 % de garçons. La moyenne d'âge au diagnostic est de 8 ans. L'incidence du diabète en LR est stable pendant la période et s'établit autour de 13.5 cas/10⁵ enfants/an répartis en : 10 cas/10⁵ pour la tranche d'âge 0 - 4 ans, 16.8 cas/10⁵ pour la tranche 5 - 9 ans et 13.6 cas/10⁵ pour la tranche 10 -14 ans. Les circonstances de diagnostic sont : acidocétose modérée (52 %) ou sévère (22 % avec 2 cas de décès), hyperglycémie isolée (21 %). On dénote 348 cas de diabète de type 1, 1 cas de diabète de type 2, 3 cas de diabète MODY et 1 cas de diabète néonatal.

L'insulinothérapie initiale est dans 75 % de type "rapide/semi-lente", dans 11 % des cas de type "basal/bolus" et 4 % des enfants sont traités par pompe sous cutanée (âge moyen : 4,5 ans). Fin 2005, 30 % reçoivent un schéma "basal/bolus" et 9 % sont traités par pompe à insuline. Les analogues rapides sont utilisés actuellement dans plus de 90 % des cas.

Les taux d'HbA1c sont stables pendant la période d'observation avec une médiane restant à 7.9 %. Sur le plan des complications 37 % ont présenté une hypoglycémie sévère et 11 % une acidocétose sévère.

Conclusion. – Ce registre représente un outil important à poursuivre et développer, à la fois au plan épidémiologique mais également de l'évaluation des pratiques et de l'évolution des principaux paramètres cliniques, thérapeutiques et métaboliques. Un premier enseignement concerne l'incidence du dia-

bête qui semble significativement plus élevée par rapport aux données couramment admises en France, en particulier dans la tranche d'âge 5-9 ans.

* CHG Alès, Bagnols/Cèze, Béziers, Carcassonne, Mende, Narbonne, Perpignan, Sète, I.S.P Palavas, CHU de Montpellier et CHU de Nîmes.

P021

Évolution de l'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en Aquitaine

A. Valade^a, E. Saubusse^b, S. Tison^b, P. Barat^a, M.L. Pignol^c

^aCHU, Hôpital des Enfants, Bordeaux, France

^bInstitut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Bordeaux, France

^cAssociation de Diabétologie Infantile D'Aquitaine (ADIA), Mont de Marsan, France

Introduction. – Le diabète de type 1 est la forme la plus fréquente de diabète sucré de l'enfant. La dernière étude épidémiologique de grande envergure du diabète de type 1 chez l'enfant menée entre 1988 et 1997 a montré une augmentation de son incidence.

Objectifs. – Décrire l'évolution de l'incidence du diabète de type 1 dans la population pédiatrique âgée de moins de 15 ans en Aquitaine entre 1997 et 2004.

Méthode. – Répertoire rétrospectivement, auprès des services hospitaliers de pédiatrie et d'endocrinologie d'Aquitaine, tous les cas de découverte de diabète de type 1 définis selon les critères de l'OMS, chez les enfants de moins de 15 ans résidant en Aquitaine entre le 1/01/1997 et le 31/12/2004.

Résultats. – 474 nouveaux cas (230 filles, 244 garçons) ont été répertoriés sur cette période. L'incidence moyenne sur la période étudiée est de 11,89/100000/an pour les filles et de 11,87/100000/an pour les garçons. L'âge moyen au diagnostic est de 8,5 ans \pm 3,9 ans. L'incidence passe de 8,94/100000 en 1997 à 13,51/100000 en 2004 ce qui représente une augmentation de l'incidence de 51 % en 8 ans. Le taux d'accroissement de l'incidence est de 8 % par an pour l'ensemble de la population. L'augmentation la plus importante de l'incidence concerne la classe d'âge 0-4ans pour laquelle l'incidence augmente de 4,62 à 11,2/100000/an soit une progression de 142 % en 8 ans et un taux annuel d'accroissement de l'incidence de 9,1 %.

Discussion. – A notre connaissance, il s'agit des premiers résultats présentés depuis 10 ans étudiant l'incidence du diabète de type 1 sur une large population pédiatrique. Notre étude confirme la progression de l'incidence du diabète de type 1 de l'enfant de 1997 à 2004 en Aquitaine, surtout pour les enfants âgés de 0 à 4 ans chez lesquels cette incidence a été multipliée par 2,4 en 8 ans.

Conclusion. – L'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant continue d'augmenter, sa progression concerne surtout la tranche d'âge de 0 à 4 ans. Ces données sont essentielles pour organiser la prise en charge de ces enfants au sein des services de pédiatrie. Elles doivent nous inciter à adapter nos consultations de suivi et d'éducation thérapeutique à une population plus nombreuse et plus jeune qui sera suivie plus longtemps.

P022

L'association du diabète sucré type I avec autre maladie auto-immune chez enfants hospitalisés en Clinique Pédiatrie II Cluj Napoca

M. Andreica^a, N. Miu^a, L. Slavescu^a, R. Cornean^a, S. Cainap^a, B. Andreica^b

^aPédiatrie II, Cluj Napoca, Roumanie

^bClinica de Psihiatrie Infantila, Cluj Napoca, Roumanie

Le diabète sucré de type I est une maladie auto-immune avec prédisposition génétique, caractérisée par hyperglycémie chronique suite au déficit partiel ou total d'insuline. L'association du diabète sucré avec autres maladies auto-immunes est entre 0.1 % et 20 %.

On a essayé d'étudier la prévalence des maladies auto-immunes chez diabétiques diagnostiqués pendant 1 an dans notre clinique. On a pris en compte 42 des enfants avec âge compris entre 2 et 18 ans. Les examens biologiques effectués sont : les anticorps antiendomysium et antitransglutaminase pour maladie cœliaque (double par critères cliniques, immunologiques et histologiques), anticorps anti thyroïdperoxidase, antityreoglobuline, T3, T4, TSH pour maladies thyroïdiennes, anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde pour maladie rhumatismales. 4 patients parmi 42 pris en étude ont présentée une association entre diabète sucré et une maladie auto-immune : 2 avec maladie cœliaque, 1 avec thy-

roïdite et 1 avec arthrite rhumatoïde. Le contrôle du diabète sucré s'améliore avec le traitement de la maladie associée.

La prévalence des maladies auto-immunes est plus grande chez patients avec diabète sucré. Cette association est compliquée par l'altération du contrôle métabolique.

P023

Devenir des adolescents diabétiques après transfert en diabétologie adulte

I. Legac, M.C. Wieliczko, E. Mallet, H. Courtois

CHU Charles Nicolle, Rouen, France

L'incidence du diabète insulino-dépendant étant croissante, le nombre d'enfants ou adolescents devenus adultes diabétiques augmente. Au CHU de Rouen, après le suivi en pédiatrie par le Dr. Wieliczko, un suivi avec le Pr. Courtois est systématiquement proposé.

Nous avons effectué une étude longitudinale rétrospective sur 90 patients suivis en pédiatrie par le Dr. Wieliczko et dont le transfert en secteur adultes a été décidé entre 1990 et 2000, afin d'étudier l'évolution tant médicale que scolaire et professionnelle quelques années après le transfert.

21 % des patients sont perdus de vue au moment du transfert de suivi, puis 31 % l'interrompent ensuite dont 51 % sans motif. L'équilibre glycémique est globalement identique entre les deux périodes de suivi (HbA1c : 9,5 % en moyenne). Une détérioration transitoire de l'équilibre glycémique est mise en évidence 2 à 3 ans après le transfert. Cette détérioration est inversement associée à la durée de diabète et à la dose d'insuline reçue, et est associée au nombre de consultations, à la meilleure guidance parentale et à l'existence d'une séparation parentale antérieure.

L'existence d'une bonne guidance parentale et d'une bonne observance thérapeutique est nécessaire mais non suffisante pour l'obtention d'un bon équilibre glycémique.

Il n'existe pas d'association entre les performances scolaires et l'équilibre glycémique, et le niveau d'études atteint par cette population est supérieur à celui atteint dans la population générale.

Au cours du suivi en secteur adultes, 18 rétinopathies diabétiques ont été constatées, 1 néphropathie incipiente, 6 hypertensions artérielles et 4 dyslipidémies.

Chez 18.3 % des patients à l'âge adulte, une symptomatologie dépressive est décrite.

Cette étude pose un grand nombre d'interrogations tant médicales que sociologiques et psychologiques. Une étude prospective serait souhaitable, avec une durée de suivi supérieure dans le secteur adultes pour évaluer plus précisément, le devenir socioprofessionnel et familial des patients diabétiques et leur vécu de la transition, afin de l'optimiser. Par ailleurs, une intensification de la prise en charge avec intervention d'une infirmière d'éducation commune aux deux secteurs de suivi permettrait probablement une amélioration de l'équilibre glycémique.

P024

Mort subite chez l'adolescent diabétique : à propos d'une observation

B. Le Luyer, I. Daire

Groupe hospitalier, Le Havre, France

Les enfants et adolescents diabétiques ont une mortalité plus importante que les sujets non diabétiques (Edge JC Arch Dis Child 1999 ;81 :313-324). La cause principale de ces décès est le coma acido-cétosique avec œdème cérébral, mais l'hypoglycémie nocturne via un trouble du rythme cardiaque paraît être responsable de « dead in bed » (Tattersall RB Diabète Med, 1991 ;8 :49-58)

Nous en rapportons une observation : 1 adolescent de 18 ans, découvert du diabète à 9 ans. Bon équilibre glycémique (glycémie moyenne : 1,48g/l?0,91 avec 16 % des glycémies <0,70 g/l, bon équilibre métabolique : Hb Glyquée 7,8?0,9. Au moment du décès recevait 3 injections journalières d'Humalog mix 25? avec une répartition classique (50, 20 30 %) à la posologie de 1 U/Kg. Trouvé mort le matin dans son lit, pas de prise de toxique, ni d'alcool. Autopsie : pas d'hémorragie méningée, d'œdème cérébral, ni d'infarctus du myocarde.

Discussion. – Ce décès correspond à des « dead in bed » des auteurs anglo-saxons (retrouvé mort dans un lit normal et autopsie négative). La surmortalité des diabétiques est 2 à 3 fois celle des adolescents de même âge (Sartor G et al Diabète Med 1995 ; 12 :607-611) Un recensement des cas similaire par une enquête auprès des centres de diabétologie pédiatrique est souhaitable. L'allon-

gement de l'espace QTc est responsable de tachycardie ventriculaire et de mort subite chez l'adulte. L'hypoglycémie insulínique chez le diabétique induit un allongement de l'espace QTc, une hypokaliémie. Ces modifications électro-cardiographiques et biologiques sont prévenues par l'utilisation de β bloquants (Robinson R et al Diabetes, 2003 ; 52 : 1469-1474). Les problèmes alors posés sont celui du repérage des diabétiques à risque, des modalités de ce dépistage et de la prise en charge thérapeutique par des β bloquants

P025

Profil des adolescents et jeunes adultes atteints de diabète de type 1 suivis dans le Service de Pédiatrie C

S. Niar, M. Naceur, M. Besshraoui, K. Bouziane-Nedjadi, G. Boudraa, M. Touhami
CHU, Oran, Algérie

La prise en charge et le suivi des jeunes DT1 est difficile de la pathologie même d'une part, et du fait de l'adolescence d'autre part. En effet, il est bien établi que l'adolescence est une période délicate de l'équilibre métabolique et de la compliance thérapeutique. L'objet de notre travail était de décrire la population des adolescents et adultes jeunes DT1 suivis dans le service de Pédiatrie C de 1975 à 2006.

Méthodologie. – Une consultation spécialisée fonctionne dans le service depuis 1975. Le dépistage des complications, de maladies associées, le dosage de l'hémoglobine glyquée, l'évaluation de la croissance se font au cours du suivi programmé des patients.

Résultats. – 1) Au 31 Décembre 2006, sur 2027 DT1, 671 ont plus de 14 ans et sont suivis. 2) On déplore 77 décès ; 97 % survenus après l'âge de 15 ans. 3) Les complications dégénératives étaient dominées par l'atteinte ophtalmologique : 92 rétinopathies et 53 cataractes, suivie par 36 atteintes rénales, et 13 complications neurologiques. 4) Nous avons reconnu 224 cas d'association maladie coeliaque-DT1, qui représentaient 11 % des DT1, et 5,4 % des 4139 MC diagnostiquées dans le service. La découverte de l'association compliquait bien entendu la prise en charge du malade. Les déséquilibres et les complications se retrouvaient plus volontiers qu'en cas de pathologie isolée. 5) L'atteinte thyroïdienne a été retrouvée chez 41 DT1 dont 19 associés à une MC. 6) La croissance de nos diabétiques a été satisfaisante, avec toutefois un décalage à la puberté. 7) Les problèmes d'intégration n'étaient pas différents de ceux de la population générale.

Conclusion. – L'adolescent diabétique doit être tout particulièrement surveillé et encadré pour prévenir le développement des complications dégénératives au décours de l'adolescence et dépister à temps les maladies associées. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire et passe par l'intégration des adolescents dans les programmes de dépistage qui pourront évaluer les risques.

P026

Allergie à l'insuline chez l'enfant diabétique de type 1 : à propos de 2 cas

M. Revillion^a, J. Dos Remedios^a, B. Cavestri^b, G. Pouessel^a, H. Ythier^a, P. Ganga Zandzou^a

^aCentre Hospitalier, Roubaix, France

^bCHU, Lille, France

Les allergies aux insulines humaines, le plus souvent liées aux adjuvants des préparations, sont rares en pédiatrie. Nous rapportons 2 cas d'allergie à l'insuline humaine chez des enfants diabétiques de type I.

Observation n°1. – Un garçon de 10 ans, sans antécédent allergique ni terrain atopique, présentant un diabète de type I depuis un an était traité par Actrapid[®] et Insulatard[®]. Après 3 mois de traitement, il présentait des lésions érythémateuses et prurigineuses aux points d'injection, apparaissant 2 à 3 heures après les injections d'insuline. Aucune réaction généralisée n'a été rapportée. Les lésions ont persisté malgré la prise d'antihistaminiques et le remplacement de l'Actrapid[®] par Humalog[®].

Observation n°2. – Un garçon de 11 ans, sans allergie ni terrain atopique, présentant un diabète de type I depuis 2002, était traité par Actrapid[®] et Insulatard[®]. Après 3 ans de traitement, il présentait des éruptions urticariennes aux points d'injection, de chronologie immédiate et un épisode d'urticaire disséminée sans dyspnée. Le traitement antihistaminique n'a pas amélioré ces signes. Dans les 2 observations, les intradermoréactions étaient positives pour les dif-

férentes préparations insulíniques et analogues de l'insuline (Actrapid[®], Insulatard[®], Lévémir[®], Humalog[®], Lantus[®], Insuman[®], Umuline[®] et Monotard[®]) en lecture retardée (observation n°1) et en lecture immédiate (observation n°2). La valeur des IgE spécifiques anti-insuline (CAP System) était augmentée pour les 2 patients (respectivement 0,11 KU/l et 11 KU/l).

Conclusions. – Les mécanismes physiopathologiques des réactions allergiques sont différents dans les 2 observations. Les réactions immédiates et locales sont classiquement attribuées aux adjuvants et conservateurs non testés ici, tandis que les réactions généralisées sont plutôt rapportées à l'insuline elle-même. La positivité des tests cutanés pour l'ensemble des insulines fait suspecter une allergie à la molécule d'insuline. Toutefois la faible positivité des IgE dans la première observation doit faire discuter l'éventualité d'un faux positif. Les antihistaminiques n'ont montré aucune efficacité. Les alternatives proposées dans la littérature (stéroïdes d'action locale, insuline Lispro[®], induction de tolérance, immunosuppresseurs) sont-elles judicieuses ?

P027

Diabète de type 2 chez l'enfant à Constantine

Z. Bouderdia, N. Bouchair, Z. Benhacine, H. Boumaaraf
CHU, Constantine, Algérie

Le diabète de l'enfant devient de plus en plus hétérogène. Classiquement, il s'agissait de diabète de type 1 surtout auto-immun (DT1). Le diabète de type 2 (DT2) est en train d'émerger partout dans le monde, là où l'obésité prend de l'ampleur, constituant un réel problème pour les années à venir.

Matériel et méthodes. – A partir d'une consultation de diabétologie pédiatrique regroupant plus de 700 enfants et adolescents, 5 patients ne présentant pas les critères classiques de DT1 (amaigrissement, cétose ou acidocétose...), ont été individualisés. Le DT2 a été évoqué surtout devant l'excès pondéral, un début insidieux, une histoire familiale de DT2 et dans un cas en présence d'un Acanthosis Nigricans. Le bilan a comporté un dosage du peptide C et / ou de l'insulinémie, la recherche des ICA (3 cas), le typage HLA, le dosage des triglycérides et du HDL cholestérol, une échographie abdominale chez les filles.

Résultats. – Le diagnostic de DT2 a été retenu chez 5 adolescents : 4 F et 1 G âgés de 13 à 17 ans. Quatre, ont d'abord été considérés comme DT1 pendant une durée de 6 mois à 18 mois. Chez une patiente de 17 ans, le DT2 a d'emblée été retenu devant une obésité morbide associée à un Acanthosis Nigricans. Des antécédents de DT2 existaient dans les 5 cas. Le BMI était compris entre 29 et 35. Une patiente avait une débilite modérée. Aucun patient n'avait eu de cétose. Le peptide C dosé lors du diagnostic est compris entre 2,4 et 3,18 g/ml ; les ICA recherchés dans 3 cas étaient négatifs. Aucun patient (n=4) n'avait les allèles HLA compatibles avec un DT1. Une seule patiente a eu des triglycérides à 2,66 gr/l. Les échographies abdominales n'ont pas montré de syndrome des ovaires polykystiques.

La metformine a été donnée à tous les patients. Un sulfamide a été ensuite ajouté dans 2 cas. Un seul cas ne reçoit pas d'insuline ; deux reçoivent de la NPH 2 fois par jour, et deux de la glargine au coucher. Les conseils hygiéno-diététiques ont été expliqués à tous.

Conclusion. – Le DT2 doit être évoqué devant un(e) adolescent(e) diabétique en surpoids ou obèse, à fortiori quand il y a des antécédents de DT2. L'absence d'ICA et de cétose est un argument pour le diagnostic. La metformine est l'antidiabétique oral de 1ère intention.

P028

Présentation de la base de données du centre de référence PWS

G. Diene^a, S. Caula^a, C. Molinas^a, L. Cazals^a, M. Glattard^a, P. Barat^b, S. Boulard^b, M. Colle^b, F. Dalla Vale^c, P. Garnier^d, C. Jeandel^c, M. Jésusran-Pérelroizen^a, A. Lienhardt^e, J.C. Mas^f, A. Moncla^g, M. Nicolino^h, O. Puel^b, G. Simonin^g, M.A. Voelckel^g, K. Wagner^f, M. Tauber^a

^aHôpital des Enfants, Toulouse, France

^bHôpital des Enfants, Bordeaux, France

^cHôpital des Enfants, Montpellier, France

^dHôpital des Enfants, Grenoble, France

^eHôpital des Enfants, Limoges, France

^fHôpital des Enfants, Nice, France

^gHôpital des Enfants, Marseille, France

^hHôpital des Enfants, Lyon, France

Le Centre de Référence pour le syndrome de Prader-Willi (SPW), labellisé en Novembre 2004, est composé de 6 régions du Sud de la France (Aquitaine, Languedoc, Limousin, Midi-Pyrénées, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Rhône-Alpes) ; l'équipe de coordination est à Toulouse et à l'Hôpital marin d'Hendaye. Nous avons créé une base de données contenant des caractéristiques médicales et psychosociales des enfants et adolescents présentant un SPW.

Les données sont présentées sous forme de moyenne + ET ou de médiane [min-max]. 148 patients parmi les 179 identifiés ont été inclus dans la base de données, 81M/67F, à un âge de 7,3 ans [0,2-23,2]. L'âge au diagnostic est de 3 mois [0,1-144] avec dans 64 % des cas une délétion et dans 24 % des cas une disomie. Une amniocentèse a été pratiquée dans 20 % des cas et une césarienne dans 55,6 % des cas. La taille moyenne à la naissance est de -0,9 + 1,2 DS et le poids de -1,2 + 1,0 DS, pour un terme de 38,4 + 2,4 SA. Tous les enfants ont présenté une hypotonie, 92,7 % ont été hospitalisés d'emblée pour une durée médiane de 30 jours [4-210] et 86,6 % ont été gavés pour une durée médiane de 21 jours [1-549]. A l'inclusion dans la base, la taille médiane est de -0,42 DS [-4,8-+4,2], le poids médian est de 0,67 DS [-2,9-+13,2] et l'IMC est de 1,64 Z-score [-3-+16,4]. L'obésité est présente dans 0 % des cas avant 2 ans, dans 20,9 % des cas entre 2 et 6 ans, dans 52,9 % des cas entre 6 et 10 ans, et dans 68,6 % des cas après 10 ans. 84,8 % des enfants ont eu un test de stimulation de l'hormone de croissance (GH) : 83 % ont un déficit en GH, soit partiel (36 %) soit complet (46 %). Un traitement par GH a été démarré chez 119 enfants à un âge médian de 4,4 ans [0,9-17,2] et à une dose moyenne est de 0,24 mg/kg/sem. Le gain de taille lors de la première année de traitement est de 1 DS [0-2,5] et la baisse d'IMC est de -0,8 Z-score [-5,2-+6,3].

Cette base de données constitue un outil de recherche précieux pour décrire l'historique de la maladie et la prise en charge des patients. Elle permettra d'améliorer la compréhension de ce syndrome complexe et d'optimiser la prise en charge des patients. Elle sera étendue dès 2007 à d'autres régions et aux patients adultes.

P029

Lymphangiome kystique axillaire chez un syndrome de Turner

A. Cartault, S. Brenig, S. Caula, C. Pienkowski, M. Tauber

Hopital des enfants, Toulouse, France

Alicia présente un syndrome de Turner diagnostiqué in utero sur des signes d'appel de RCIU. Le caryotype sur amniocentèse est 46XXp. Elle est née à 37 SA ; elle pesait 2kg320 et mesurait 45cm. L'évolution néonatale est sans problème particulier.

Bilan malformatif initial à l'âge de 7 mois : échographie cardiaque et échographie rénale normales. Les auto émissions acoustiques sont normales. L'échographie pelvienne retrouve un utérus mesuré à 25 mm de longueur et des ovaires d'allure tissulaire.

La croissance est initialement correcte. Devant un ralentissement de la vitesse de croissance, un bilan hormonal complet est réalisé à l'âge de 16 mois. Le test de stimulation de l'hormone de croissance par ornithyl retrouve un pic de GH à 6,4mU/l et un taux d'IGF-1 à 29 ng/ml. Alicia présente donc un déficit partiel en hormone de croissance. Lors de la surveillance ultérieure, elle réaccélère progressivement sa vitesse de croissance.

Découverte d'un lymphangiome kystique à 22 mois : masse thoracique et axillaire gauche d'apparition brutale, souple et indolore. L'échographie retrouve une image liquidienne pluri kystique, polylobée et hétérogène compatible avec le diagnostic. L'IRM confirme la présence d'un lymphangiome kystique de la paroi thoracique et du creux axillaire gauche mesuré à 44x46mm. Il est décidé une surveillance sans indication chirurgicale. Après un an de suivi, le lymphangiome reste stable.

Discussion. – Les lymphangiomes kystiques sont des malformations congénitales rares apparaissant le plus souvent dans la petite enfance. La fréquence dans la population générale est difficile à évaluer. La prise en charge et le plus souvent chirurgicale avec des risques de récidives. Des cas de régression spontanée sont décrits. Des anomalies lymphatiques sont souvent retrouvés dans le syndrome de Turner : hygroma kystique du cou, œdèmes des membres inférieurs qui augmentent avec l'induction pubertaire. Les cas de lymphangiomes kystiques sont plus rarement connus.

P030

Complications neurologiques précoces chez un enfant présentant une obésité hypothalamique idiopathique

O. Tandonnet^a, A. Lacoste^a, V. Vautier^a, M. Joussein^b, B. Llanas^a, P. Barat^a

^aCHU, Hôpital des Enfants, Bordeaux, France

^bCHR, AGEN, France

Les obésités hypothalamiques sont secondaires à des dysfonctionnements hypothalamiques et associées des troubles comportementaux, neurovégétatifs et endocriniens multiples. Elles peuvent être secondaires à des atteintes tumorales, infectieuses, inflammatoires, génétiques ou malformatives. En l'absence de cause retrouvée, l'obésité s'intègre dans le cadre du syndrome hypothalamique idiopathique.

Nous rapportons un nouveau cas de syndrome hypothalamique idiopathique chez une jeune fille âgée de 4ans. Née à terme, sans pathologie néonatale, elle ne présente pas d'antécédents personnels ou familiaux particuliers. À l'occasion d'une consultation pour obésité apparue brutalement sur 6 mois, sont constatés des modifications de comportements et des troubles de la natrémie. Les investigations endocrinologiques mettent en évidence une hyperprolactinémie, une puberté précoce, un taux bas d'IGF1 en faveur d'un déficit en hormone de croissance dans ce contexte d'obésité et une hypothyroïdie hypothalamique lors du test au TRH ; l'IRM cérébrale ne révèle pas d'anomalie. D'emblée, des apnées du sommeil d'origine centrale et des bradypnées spontanées sont constatées nécessitant la mise en place d'une ventilation non invasive pendant les phases de sommeil.

Sur ce tableau de dysfonctionnement hypothalamique majeur et d'apparition relativement rapide viennent secondairement se greffer des complications neurologiques liées aux troubles de régulation de la natrémie. Cette dysnatrémie d'origine neurogène est difficilement maîtrisée par des apports en eau constants autour de 2 litres par jour avec survenue d'une intoxication à l'eau responsable d'un coma sur hyponatrémie. Elle est admise en réanimation pédiatrique où les variations rapides et incontrôlée de la natrémie sont responsables d'une myélinolyse centropontique révélée par un tableau de tétraparésie et d'aphasie.

Le cas d'obésité hypothalamique idiopathique que nous rapportons est marquant par la rapidité de son évolution responsable de complications neurologiques sévères.

P031

Intérêt de la mesure de l'inhibine B dans le diagnostic différentiel d'un retard pubertaire simple et d'un hypogonadisme hypogonadotrope

E. Biette^a, N. Lalhoub^b, N. Bouhours-Nouet^a, F. Gatelais^a, R. Coutant^a

^aCHU, Angers, France

^bCH Saint Vincent de Paul, Paris, France

Chez l'homme, l'inhibine B est synthétisée principalement par les cellules de Sertoli. Chez l'adulte, le taux d'inhibine B est un bon marqueur de la fonction sertolienne.

Objectif et hypothèses. – Le but de cette étude était d'évaluer si la mesure du taux d'inhibine B permet de distinguer les patients présentant un retard pubertaire simple de ceux présentant un hypogonadisme hypogonadotrope.

Population et Méthode. – 33 garçons ayant un retard pubertaire (absence de caractères sexuels secondaires après 14 ans) ont été étudiés : 23 avaient un retard pubertaire simple (RPS) (la puberté a été complète après 14 ans) et 10 avaient un hypogonadisme hypogonadotrope (HH) (4 avec de multiples déficits hypophysaires, 1 avec un syndrome de Kallmann, et 5 sujets impubères dont l'âge osseux était > 14 ans, la testostéronémie < 0,3 µg/l et les taux de FSH et de LH bas). L'inhibine B (INHB) était mesurée par méthode immuno-enzymatique, utilisant les réactifs de Oxford Bio-innovation (Argene Biosolft, Varilhes, France).

Résultats. – L'âge moyen était de 15,2 ± 2,3 ans et le taux d'INHB moyen était de 112 ± 73 pg/ml. Les taux d'INHB étaient de 126 ± 64 pg/ml chez les 23 garçons avec RPS et de 63 ± 79 pg/ml chez les 10 sujets ayant un HH. Au seuil de 50 pg/ml, la spécificité et la sensibilité des mesures d'inhibine B pour le diagnostic de HH étaient respectivement de 78 et 70 %.

Conclusions. – La mesure d'inhibine B peut être un outil utile pour différencier un retard pubertaire simple d'un hypogonadisme hypogonadotrope.

P032**Causes neurologiques de la puberté précoce**

S. Zoubir, A. Chalabi-Benabdallah, Z. Reffas, L. Cheriet
CHUO, Oran, Algérie

Les mécanismes de déclenchement d'une puberté précoce d'origine centrale restent encore mal connus, et le plus souvent non lésionnels chez la fillette.

Sur les 11 cas de puberté précoce observés en Pédiatrie durant ces dernières années, 2 étaient de type central. Dans le premier cas, il s'agit d'une fillette hospitalisée à l'âge de 4a et 10mois et atteinte d'hydrocéphalie tri ventriculaire congénitale non évolutive et qui présente une pubarche dès l'âge de 3mois et une thélarche dans la deuxième année. La deuxième observation concerne une fillette admise à l'âge de 27mois, chez qui on retrouve une lésion ischémique de l'hémisphère gauche avec hémiparésie droite survenue vers l'âge de 4 mois, et qui présente des signes de puberté avancée avec cycle menstruel régulier. Dans ces deux cas, il existe une macrocéphalie importante, l'âge statural est peu augmenté, l'âge osseux nettement en avance, et le bilan hormonal normal. Dans nos deux observations il existe une lésion cérébrale importante, mais l'exploration hormonale n'apporte pas d'explication à l'apparition de la puberté.

P033**Puberté précoce familiale chez trois garçons d'une même fratrie**

S. Zoubir, T. Djahlat, A. Chalabi-Benabdallah
CHU, Oran, Algérie

Affection rare et survenant de façon sporadique ou selon une transmission autosomique dominante, la puberté précoce familiale, indépendante des gonadotrophines touche uniquement le sexe masculin, et se caractérise par une accélération de la croissance et de la maturation osseuse, qui constitue le risque essentiel chez ces enfants.

Nous rapportons dans cette étude trois observations chez trois frères, hospitalisés en Pédiatrie pour puberté précoce, à l'âge de 8ans 8mois, de 4ans 4mois et de 9mois, et chez qui la croissance antérieure n'est pas connue. Le stade respectif de la pubarche selon Tanner est de 16ans, 13ans et 11ans, alors que le rapport âge statural (Sempé)/âge osseux (Greulich et Pyle) est respectivement de 0,75 (12ans/16ans), 0,5 (5ans/11ans), et 0,25 (11mois/28mois). Le taux de Testostérone est élevé respectivement 13 fois, 8 fois et 5 fois le taux d'un témoin non pubère, confirmant une testotoxicose, alors que les taux de LH et FSH sont de niveau infantile et la cortisolémie dans les limites normales. Les explorations cérébrales et abdominales permettent d'éliminer une atteinte centrale.

Un traitement par kétoconazole est débuté chez les deux premiers enfants.

P033bis**Aspects épidémiologiques des cryptorchidies : A propos de 6246 garçons en région PACA-EST. Etude Prospective sur 3 ans**

P. Azuar^a, A. Bongain^b, L. Bornebusch^a, P. Boutte^b, F. Brucker Davis^b, I. Delattre^b, P. Fenichel^b, P. Ferrari^b, J. Kurzenne^b, J. Mas^b, Meneguz-Bleuz^a, C. Tommasi^a, E. Van Obbergen^b, K. Wagner^b

^aCHG, Services de Gynécologie-Obstétrique et Pédiatrie, Grasse, France

^bCHU, Services de Gynécologie-Obstétrique, Pédiatrie, Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, Chirurgie Pédiatrique, Laboratoire de Biochimie, Nice, France

Objectifs. – Déterminer l'incidence, les facteurs de risque de la cryptorchidie et rechercher une exposition fœtale à des perturbateurs endocriniens. Mettre en place dès la naissance une prise en charge des cryptorchidies avec évaluation à long terme de l'infertilité et du cancer du testicule.

Matériels et méthodes. – Etude prospective cas témoins de 3 ans (2002-2005) chez des nouveau-nés (= 34 semaines AG) de deux maternités (CHU Nice, CHG Grasse). Information et consentement sont obtenus. Les données sont recueillies par questionnaire par le pédiatre de maternité. La cryptorchidie est détectée par la sage femme et le pédiatre précise l'uni ou bilatéralité, les anomalies testiculaires et malformations associées (hypospadias, micropénis). Tout enfant cryptorchide est apparié à deux garçons témoins, sur l'âge gestationnel, le poids de naissance et l'ethnie. Le suivi médico-chirurgical des enfants cryptorchides se fait à 3, 6 et 12 mois. Les dosages hormonaux et des xénobiotiques

sont réalisés sur le sang du cordon et le lait maternel avant le 3ème jour. Etude statistique par tests non paramétriques (Mann et Withney, Kruskal et Willis, test de Spearmann) pour les variables continues, Test Khi 2 pour la comparaison des groupes de données avec $p < 0,05$.

Résultats. – 6246 garçons sont nés vivants sur 13040 naissances : 101 (1,6 %) ont une cryptorchidie, 84 unilatérales (83 %) et 17 (17 %) bilatérales. Sur 95 cas inclus, il n'y a pas de différence d'incidence entre les 2 centres ($p = 0,68$). Il existe un pic de fréquence en 2003, à la cryptorchidie ($p < 0,001$), bilatérale (89 versus 35 cas) est associée à la prématurité, au micropénis ($p < 0,005$), et aux autres malformations urogénitales ($p < 0,09$). L'évaluation du risque lié aux xénobiotiques retrouve des corrélations positives et négatives (résultats seront détaillés). A 3 mois, 52 cas (55,3 %) restent cryptorchides (soit 0,88 % des garçons nés après 34 semaines), avec plus de cas à Nice (66 %) qu'à Grasse (44 %). L'incidence à la naissance et à 3 mois, chez les garçons à terme, est plus élevée à Nice -milieu plus urbain. A 1 an, l'incidence (55,3 %) reste la même qu'à 3 mois. A 2 ans, 32 enfants (30 %) ont été opérés pour un abaissement testiculaire.

Conclusions. – La cryptorchidie dans cette étude est corrélée à la prématurité. L'association à l'hypospadias n'est pas confirmée, mais l'incidence du micropénis est augmentée. Il existe un risque accru de cryptorchidie en milieu urbain, non lié au type d'habitat. Le lien n'y a pas de relation de cause à effet pollution et pic d'incidence en 2003. Il existe un lien avec les xénobiotiques, et une réflexion de prévention. La définition de groupes homogènes dès la naissance facilitera l'évaluation prospective de leur prise en charge thérapeutique.

SFP / Neurologie**P034****Dystrophie myotonique de Steinert (DM1) chez l'enfant : un continuum clinique ?**

A. Rideau^a, A. Roubertie^b, J. Leydet^a, F. Rivier^b, B. Lemieux^c, B. Echenne^c

^aCHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

^bCHU Gui de Chauliac, Montpellier, France

^cCHU Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

La DM1 est liée à une expansion CTG instable dans le gène de la DMPK (19q13). Son mécanisme physiopathologique est encore mal connu. On distingue 4 formes en fonction de l'âge de début. Les formes de l'enfant sont peu décrites, en dehors des formes congénitales. Le but principal de cette étude rétrospective bicentrique (Sherbrooke et Montpellier) était de décrire la symptomatologie et l'évolution cliniques des formes de l'enfant. Les buts secondaires étaient de vérifier l'existence d'un déclin cognitif et l'absence de corrélation phénotype génotype.

Les dossiers complets avec un diagnostic génétique certain ont été retenus. Nous avons distingué les formes congénitales à début néonatal et les formes infantiles plus tardives. Ont été réalisées une étude comparative des données de ces 2 groupes, une étude de l'évolution du QI total (QIT), verbal (QIV) et performance (QIP) avec l'âge, une analyse de corrélation génotype-phénotype.

40 dossiers ont été retenus : 17 formes congénitales, 15 formes infantiles, 8 décès avant 3 mois.

3 formes congénitales avaient pour seul signe néonatal un pied bot bilatéral isolé, 8 n'ont présenté aucune détresse respiratoire néonatale. 13 formes infantiles avaient consulté pour un retard de langage et/ou des difficultés scolaires, avant l'apparition des premiers signes moteurs. Le QIT était significativement plus faible (de seulement 5,5 points) et la marche autonome plus précoce dans la forme congénitale. La faiblesse musculaire, le syndrome myopathique, la myotonie, le retard d'acquisition du langage et les troubles digestifs étaient plus fréquents dans la forme congénitale, mais l'évolution significativement différente que pour la dysmorphie faciale et les troubles digestifs (plus précoces dans la forme congénitale). Il existe une dégradation significative du QIT et du QIV avec l'âge. Aucune corrélation génotype – phénotype n'a été retrouvée.

Cette étude souligne la grande hétérogénéité d'expression clinique de la DM1 et l'existence d'un continuum clinique rendant peu pertinente l'utilisation de la classification habituelle. Elle met en évidence un déclin cognitif jusque là

non décrit chez l'enfant. L'absence de corrélation génotype - phénotype illustre la grande complexité du mécanisme physiopathologique de la DMI.

P035

Présentations cliniques et prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne

F. Mons, S. Marret, C. Vanhulle, I. Durand
CHU, Rouen, France

La dystrophie musculaire de Duchenne est la myopathie la plus fréquente chez l'enfant. L'évolution caractéristique se fait vers la perte de la marche vers 10 ans et vers l'insuffisance cardio-respiratoire dans la deuxième décennie.

Objectif. – Notre étude avait pour but de faire un état des lieux clinique et du suivi de la population neuropédiatrique rouennaise des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.

Population et Méthodes. – Nous avons inclus l'ensemble des enfants (âgés de 4.5 à 24 ans) atteints de dystrophie musculaire de Duchenne suivis à la consultation de neuropédiatrie. Pour chaque enfant, nous avons recueilli des données précises sur la présentation initiale, l'évolution clinique et la prise en charge.

Résultats. – Le diagnostic positif se fait à l'âge moyen de 4 ans et 9 mois, 65 % des cas dans un contexte de troubles moteurs, 22 % dans le cadre d'antécédents familiaux et 13 % devant des troubles du langage ou du comportement. Trois patients sur quatre ont une anomalie génétique identifiée (92 % de délétions, 4 % de duplications et autant de mutations ponctuelles) : un tiers sont des néomutations. La marche est acquise en moyenne à 20 mois. La perte de la marche, l'apparition du syndrome restrictif et les premiers signes échocardiographiques de l'altération de la fonction ventriculaire gauche se font en moyenne respectivement à 9,5 ans, 10 ans et entre 12 et 13 ans. 20 % des enfants ont un retard mental. Les ténotomies sont réalisées souvent après la perte de la marche et l'arthrodèse à un âge moyen de 12 ans et 4 mois. Les IEC systématiquement introduits avant l'âge de 11 ans semblent avoir un effet bénéfique sur la fonction du ventricule gauche. La ventilation non invasive est mise en place à un âge moyen de presque 17 ans. Les corticoïdes ne sont encore que peu utilisés dans notre centre.

Conclusions. – Plus de 10 % des enfants ont une présentation clinique initiale de troubles cognitifs ou du comportement ce qui justifie de réaliser systématiquement un dosage des CPK dans ces situations chez un jeune garçon. Sur le plan thérapeutique, les IEC et les corticoïdes semblent être des molécules intéressantes pour l'avenir en attendant des avancées sur les traitements curatifs.

P036

Stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans les AVC ischémiques de l'enfant

C. Cenraud-Halçaren^a, P. Bèze-Beyrie^a, C. Bonamy^a, J. Carrière^b, J. Choulot^a, J.M. Pédespan^c

^aService de pédiatrie Générale CHG, PAU, France

^bService de neuropédiatrie CHU, Toulouse, France

^cService de neuropédiatrie CHU, Bordeaux, France

Chez l'enfant les étiologies d'AVC ischémiques sont nombreuses. La démarche diagnostique et la prise en charge thérapeutique ne sont pas validées par des études randomisées. L'objectif de notre travail est d'établir une démarche diagnostique et une prise en charge thérapeutique simples et rigoureuses, afin d'éviter des examens coûteux et inutiles.

Matériel et méthode. Notre étude est rétrospective et descriptive, elle concerne 45 enfants atteints d'AVCI non néonataux. Les résultats épidémiologiques et étiologiques, ainsi que les prises en charges diagnostiques et thérapeutiques, sont confrontés à ceux de la littérature.

Résultats. – Les étiologies peuvent être classées par ordre de fréquence et par catégories : artériopathies 62 % (dissections 24 %, artérites 22 %...), pathologies thromboemboliques 38 % (cardiopathies emboligènes 13 %, thromboses 4 %...), AVCI cryptogéniques 13 %. En phase aiguë les enfants sont traités soit par salicylés, soit par anticoagulants : 11 % de récidives (enfants traités par salicylés). En phase prophylactique les traitements privilégiés sont les antiagrégants plaquettaires. Aucune complication hémorragique secondaire à un traitement antithrombotique n'est déclarée.

Conclusion. – La classification des pathologies par ordre de fréquence et par mécanismes physiopathologiques, permet d'établir une stratégie diagnostique et thérapeutique précise et réalisable en urgence, que nous avons présentée sous forme d'arbres décisionnels.

P037

Accidents vasculaires ischémiques cérébraux à propos de 06 cas

S. Chikhi, F. Fernini, H. Boudiaf, Y. Aouabed, N. Baghdali, M. Sari Ahmed, N. Hamadouche, N. Ayad, M. Achir
Hopital Birratria, Alger, Algérie

Les accidents vasculaires ischémiques cérébraux (AVIC) de l'enfant sont rares. Leur sémiologie est différente de celle de l'adulte. En dépit de la multitude des étiologies, la plupart du temps aucune cause n'est retrouvée.

Patients et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une casuistique de six enfants admis dans le service entre 2002 et 2006, âgés de 02ans à 14ans. L'analyse a concerné la symptomatologie clinique et para clinique et les différentes étiologies retenues.

Résultats. – l'étude a permis de noter les éléments suivants en fonction des cas étudiés :

1/ L, fille, 02ans : hémiparésie du membre supérieur et inférieur droits, hypertension artérielle (HTA) menaçante. TDM : ischémie cérébelleuse droite. Etiologie retenue : AVIC par HTA et excès apparent de minéralo corticoïdes.

2/K, fille, 05ans : hémiplegie droite, TDM : zone hypo dense capsulo lenticulaire gauche, AVIC dans le territoire de la sylvienne profonde. Etiologie : cardiomyopathie restrictive.

3/S, fille, 13ans : Paralysie faciale droite, parésie du membre supérieur et du membre inférieur droit TDM : lésion ischémique gauche. Etiologie : Syndrome des anticorps antiphospholipides.

4/I, fille, 14ans : diabétique type 1 depuis l'âge de 05ans, coma diabétique, hémiplegie droite. TDM : lésion hypo dense thalamique gauche. Etiologie coma hyperosmolaire probable.

5/Z, garçon, 13ans : céphalées une semaine auparavant suivie d'une hémiplegie gauche transitoire puis hémiparésie gauche. IRM : lésion ischémique du pallidum, capsule interne ainsi qu'une atrophie corticale et sous corticale homolatérale. Etiologie : aucune n'a pu être retenue.

6/L, garçon, 02ans : trisomie 21. Hémiparésie droite. TDM : lésion ischémique gauche. Etiologie : cardiomyopathie dilatée.

Conclusion. – les accidents vasculaires ischémiques cérébraux sont rares chez l'enfant, la confirmation de l'AVIC nécessite la pratique d'une TDM et/ou IRM. Dans notre série tous les patients ont bénéficié de l'un de ces examens. Le bilan étiologique est très exhaustif (bilan de l'hémostase et de la coagulation, bilan cardiaque, écho doppler des vaisseaux du cou, angio-IRM dosage de l'homocystine, bilan immunologique) en tenant compte du fait que si les étiologies sont diverses souvent aucune cause n'est retenue dans les limites des explorations.

P038

Infarctus cérébral par dissection des artères vertébrales

M. Plagne^a, P. Garnier^a, C. Rigenbach-Rivier^b, R. Mohammedi^a, S. Chabrier^a, J. Stephan^a

^aCHU, Saint Etienne, France

^bCentre Hospitalier, Villefranche-sur-Saône, France

Les dissections artérielles se caractérisent par une déchirure vasculaire intramurale, avec la formation d'un hématome intra mural conduisant à une sténose ou un anévrisme. Le retentissement hémodynamique d'aval et/ou l'embolie distale de caillots formés sur la lésion pariétale explique la survenue de l'infarctus. Nous rapportons 3 observations de dissections vertébrales :

1. A la suite d'un traumatisme mineur, cet enfant de 6 ans a présenté un déficit moteur et une dysmétrie faisant découvrir des lésions ischémiques bilatérales du territoire cérébral postérieur. Il a été traité par anticoagulant/antiagrégant puis à sept mois de cet épisode l'enfant a développé des céphalées inhabituelles et l'IRM cette fois a retrouvé un hypersignal en «croissant» des deux artères vertébrales, correspondant à des hématomes pariétaux confirmant ainsi la dissection.

2. Un garçon de 22 mois présentait depuis une semaine une marche instable et des troubles de la vigilance qui ont conduit à son hospitalisation. L'IRM mettait en évidence des lésions ischémiques récentes dans le territoire vertébro-basilaire et l'artériographie montrait une occlusion très irrégulière avec un aspect déchiqueté de l'artère vertébrale droite, en faveur d'une dissection de sa portion V2.

3. Une adolescente de 16 ans a présenté pendant 48 heures une diplopie verticale, une déviation de la marche à gauche et des céphalées. L'IRM montrait six lésions infra centimétriques ischémiques récentes du thalamus gauche, de l'hémisphère cérébelleux gauche et de la corne postérieure du ventricule latéral gauche. L'ARM montrait une ectasie sur la portion V2-V3 de l'artère vertébrale gauche compatible avec un petit anévrysme disséquant ayant entraîné des embolies artério-artérielles en aval confirmée par l'artériographie.

2 enfants ont un examen clinique normal à 13 et 18 mois de recul, le troisième garde une ataxie très discrète après 8 mois d'évolution.

La présentation clinique, les données de l'imagerie et la prise en charge thérapeutique de ces 3 enfants qui s'est inspirée largement de celle proposée pour l'adulte, seront discutés à la lumière des données de la littérature qui reste très fragmentaire pour cette affection pédiatrique très rare.

P039

Maladie de Fabry : dépistage par microméthode dans l'AVC ischémique

J.M. Pinard^a, T. Billette De Villemeur^b, B. Chabrol^c, P. Clavelou^d, I. Desguerre^e, V. Des Portes^f, D.P. Germain^g, F. Rivier^h, O. Tanguy-Boespflugⁱ, L. Vallée^j, E. Caudron^k

^aHôp R Poincaré, Garches, France

^bHôp Trousseau, Paris, France

^cHôp d'enfants de la Timone, Marseille, France

^dHôp G Montpied, Clermont-Ferrand, France

^eHôp Necker, Paris, France

^fHôp Debrousse, Lyon, France

^gHôp G Pompidou, Paris, France

^hHôp Gui de Chauliac, Montpellier, France

ⁱHôtel-Dieu, Clermont-Ferrand, France

^jHôp R Salengro, Lille, France

^kLaboratoire de chimie analytique, EA3343, Faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry, France

Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI) surviennent précoquement au cours de la maladie de Fabry : des formes ont été décrites avant l'âge de 15 ans (Lynch et al. Ann Neurol. 2000). Leur prévalence et leur sévérité augmentent avec l'âge. La maladie de Fabry, de transmission liée au chromosome X, est due à un déficit enzymatique en alpha-galactosidase A (a-gal A). Cette maladie reste sous-diagnostiquée bien que les premiers signes apparaissent généralement dans l'enfance. Des données récentes évoquent une incidence de une naissance sur 2500 (Spada et al. Am J Hum Genet 2006). En pratique, tout AVCI de l'enfant ou de l'adolescent, doit faire évoquer la maladie de Fabry. Son dépistage est important au regard du risque de récidive et de l'existence de traitements spécifiques. Une nouvelle microméthode de dosage de l'a-gal A permet un dépistage systématique et plus précoce de cette maladie.

Objectif. – Dépister à l'aide de cette microméthode la maladie de Fabry chez les garçons âgés de plus de 28 jours et de moins de 55 ans présentant un AVCI.

Matériel et méthode. –

- L'application de quelques gouttes de sang veineux sur papier buvard permettra la mesure de l'activité de l'a-gal A. Si celle-ci est < à 40 % de la valeur attendue, la confirmation du diagnostic sera apportée secondairement par la mesure de l'activité de l'a-gal A leucocytaire par macrodosage.
- Une étude pilote sur 39 sujets adultes a montré une sensibilité et une spécificité de 100 % de cette microméthode chez l'homme hémizygoté. Ces résultats chez l'adulte permettent d'envisager aujourd'hui d'utiliser cette microméthode dans une population plus importante chez l'adulte et l'enfant.
- Cette microméthode simple et moins coûteuse que la méthode standard, autorise un dépistage précoce sur de larges populations.

Conclusion. – Utilisant cette nouvelle méthode de dépistage de la maladie de Fabry, une étude multicentrique, prospective, avec bénéfice individuel

direct, sera réalisée dans 46 centres : 8 services de neurologie pédiatrique et 38 services de neurologie. Près de 890 patients présentant un AVCI seront inclus. Cette étude, qui a reçu le parrainage de la Société Française NeuroVasculaire débutera en mars 2007.

P040

Étalonnage de la version française du Children's Orientation and Amnesia Test (COAT-VF), questionnaire d'évaluation de l'amnésie post-traumatique chez l'enfant

J. Moreau^a, A. Laurent-Vannier^b, M. De Agostini^c

^aCentre Médico-Psychologique Enfant, 94500 Champigny-sur-Marne, France

^bHôpital National, Service de rééducation des pathologies neurologiques acquises de l'enfant, 94415 Saint-Maurice, France

^cU780 INSERM, 94807 Villejuif, France

Objectifs. – Elaborer et étalonner une version française du Children's Orientation and Amnesia Test (COAT-VF), ce qui constituera le premier outil francophone standardisé d'évaluation prospective chez l'enfant de l'Amnésie Post-Traumatique (APT), phase de conscience altérée fréquente après Traumatisme Crânien (TC), qui a fait preuve de son utilité en tant qu'indice de sévérité du TC et prédicteur du devenir post-TC.

Matériel et méthodes. – Mise au point d'une version française du COAT (COAT-VF) comportant 18 items : 7 d'orientation générale (éléments biographiques, lieu, jour/nuit), 7 d'orientation temporelle et 4 de mémoire. Les données normatives ont été recueillies auprès de 166 enfants âgés de 4, 6, 8 et 10 ans, scolarisés soit en Réseau d'Education Prioritaire, soit en dehors.

Résultats. – Comme attendu, les performances sont sensibles au niveau socio-culturel de l'enfant et s'améliorent avec l'âge. Elles sont en outre indépendantes du sexe. Les tables d'étalonnages obtenues permettront de situer à la fois les performances des enfants traumatisés crâniens et celles de tout enfant.

Conclusions. – Le COAT-VF rend possible une évaluation plus précise de la longueur de l'APT. Sa passation, simple et courte, est bien acceptée par l'enfant. Cette mesure permettra ainsi de mieux évaluer la valeur pronostique de la durée de l'amnésie post-traumatique chez l'enfant. En outre, ce questionnaire est aussi un outil d'évaluation de l'orientation générale et temporelle s'adressant à une population bien plus large que celle des enfants avec lésions cérébrales.

P041

Céphalées primaires de l'enfant : Enquête diagnostique et thérapeutique sur une population de 49 enfants céphalalgiques

A. Riboulet, D. Parain, A. Charolais

Service de médecine néonatale et du Pr Marret, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

Objectif. – Étude des céphalées chez l'enfant pris en charge en médecine libérale : diagnostique et thérapeutique

Étude. – Rétrospective sur 18 mois.

Méthode. – Enquête auprès des patients céphalalgiques signalés par les médecins libéraux.

Effectif. – 49 enfants inclus

Résultats. – 68 % de migraines sont retrouvés selon les critères IHS.

Résumé. – La céphalée est un symptôme fréquent chez l'enfant. Les céphalées primaires récurrentes sont parfois invalidantes. L'existence de thérapeutiques validées rend indispensable l'établissement d'un diagnostic. Ce travail étudie les caractéristiques d'une population de 49 enfants vus en consultation libérale (pédiatrique et générale) pour céphalées récurrentes et établit un diagnostic selon les critères de l'IHS modifiés en 2003, pour les 53 accès décrits. Ses résultats sont comparés à ceux d'une étude réalisée en milieu spécialisé ayant utilisé les mêmes outils. L'analyse des résultats et leur confrontation aux données de la littérature montre que la migraine est de loin la première cause de céphalées récurrentes avec 68 % des accès (N = 36) selon l'IHS.

Conclusion. – L'utilisation d'outils cliniques simples (critères IHS) améliore le diagnostic des différentes céphalées, permet d'en évaluer le retentissement, et de prescrire les thérapeutiques adaptées.

P042**Encéphalite des griffes du chat : à propos de deux cas**

I. Guellec-Renne^a, N. Bahi-Buisson^a, N. Boddaert^b, A. Christin^a, J. Naudin^a, L. Dupic^c, V. Valayannopoulos^a, V. Brousse^d, F. Lesage^c, C. Barnerias^a, I. Desguerre^a

^aService de neuropédiatrie, hôpital Necker-enfants malades, Paris, France

^bService de radiopédiatrie, hôpital Necker-enfants malades, Paris, France

^cService de réanimation pédiatrique, hôpital Necker-enfants malades, Paris, France

^dService de pédiatrie générale, hôpital Necker-enfants malades, Paris, France

La maladie des griffes du chat, infection à Bartonella Haenselae est fréquente chez l'enfant. Ses complications neurologiques touchent 3 % des patients, à type d'encéphalite dans 90 % des cas. Nous présentons deux cas d'encéphalite à Bartonelle et discutons des difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

Cas n°1 : Un garçon de 14 ans sans antécédents présente un état de mal convulsif fébrile d'apparition brutale, avec une paralysie faciale centrale gauche, un syndrome pyramidal droit et une adénopathie axillaire. La biologie montre un syndrome inflammatoire, l'IRM cérébrale est normale. Dans le LCR, la cytoLOGIE, biochimie, interféron alpha et PCR HSV sont négatives. La recherche de Bartonelle en PCR est positive sur l'adénopathie. Sous un traitement associant bolus de corticoïdes et doxycycline, la récupération neurologique est complète en une semaine.

Cas n°2 : Une fille de 7 ans présente un coma d'apparition brutale sans fièvre, deux semaines après l'exercice d'une adénopathie inguinale dont la PCR est positive à Bartonella Haenselae. L'examen clinique retrouve une atteinte des paires crâniennes (VII, IX), un syndrome pyramidal des membres inférieurs. Il existe une hyperprotéinorachie (0.5g/L) sans syndrome inflammatoire biologique. L'IRM cérébrale montre une anomalie isolée du cortex temporal gauche en diffusion. Sous un traitement par josamycine, la récupération neurologique est complète en une semaine.

Bien que dans ces deux cas, la recherche de Bartonelle en PCR dans le LCR n'ait pas été effectuée, nous concluons à une atteinte de type encéphalitique en rapport avec une infection à Bartonelle.

Nos observations soulignent que le diagnostic repose sur l'association d'un tableau d'encéphalite brutale dans les suites d'une adénite à Bartonelle Haenselae. Le diagnostic par PCR sur prélèvement ganglionnaire reste le moyen le plus fiable car les signes biologiques et d'imagerie sont peu spécifiques. L'évolution est toujours favorable avec une antibiothérapie adaptée plus ou moins une corticothérapie.

P043**Syndrôme de Landau-Kleffner (SLK) et épilepsie à paroxysmes centro-temporaux (EPCT), dans une famille**

N. El Hayek^a, V. Bertot^a, P. Szepletowski^b, N. Chemaly^a, J. Motte^a

^aHôpital américain, Reims, France

^bINSERM, Marseille, France

Objectifs. – L'EPCT est la plus fréquente des épilepsies de l'enfant. Il s'agit d'une épilepsie idiopathique, âge dépendante et bénigne. Pourtant, la littérature rapporte de plus en plus fréquemment des sujets atteints d'EPCT avec troubles cognitifs.

Les frontières sont alors difficiles à définir entre ces EPCT et le SLK dans lequel les troubles cognitifs sont plus sévères.

Patients et Méthode. – Nous rapportons une famille dans laquelle, sur 4 générations, 6 membres présentaient un de ces 2 syndromes épileptiques : Quatre sujets avaient une EPCT, 2 autres présentaient un SLK.

Nous avons repris les dossiers cliniques et EEG de ces sujets. Nous avons refait le point sur leur statut à l'âge adulte avec des tracés EEG, des IRM et des profils neuropsychologiques que nous avons comparé à leurs résultats antérieurs.

Résultats. – Tous présentent des troubles cognitifs apparus au moment des crises. Bien que globaux, ces troubles prédominaient sur le versant verbal, aboutissant à un véritable mutisme aphasique chez ceux qui étaient atteints de SLK. L'anomalie électrique, commune à tous nos patients, est une pointe bi/triphasique, de grande amplitude, suivie d'une onde lente, prédominant sur les régions centro-temporales, se majorant durant le sommeil lent jusqu'à prendre

un aspect continu chez certains, et disparaissant à l'âge adulte. Nous n'avons pas retrouvé d'anomalie morphologiques à l'IRM. Une étude génétique est actuellement en cours.

Parmi les 2 patients atteints de SLK, l'un traité tardivement garde des séquelles importantes, la seconde traitée rapidement a eu une évolution très favorable.

Conclusion. – Ces observations plaident en faveur d'une anomalie génétique commune au SLK et à l'EPCT avec troubles cognitifs modérés. Dans le SLK, la précocité du traitement par l'hydrocortisone semble fortement modifier l'évolution à long terme.

P044**Épilepsie et syndrome Hyperinsulinisme-Hyperammoniémie : phénotypes électrocliniques**

N. Bahi-Buisson^a, S. El Sabbagh^a, V. Valayannopoulos^a, F. Escande^b, N. Boddaert^a, E. Ramos^c, C. Heinrichs^d, B. Dan^d, C. Jakobs^e, C. Bellan^e, Chantelot^f, P. Plouin^a, O. Dulac^a, P. De Lonlay^a

^aNecker Enfants Malades, Paris, France

^bCHRU, Lille, France

^cCHU, Nantes, France

^dHôpital Universitaire Reine Fabiola, Bruxelles, Belgique

^eVU medical center, Amsterdam, Pays-Bas

^fHôpital St Antoine, Paris, France

Le syndrome Hyperinsulinisme-Hyperammoniémie (HI-HA) est une forme d'hyperinsulinisme congénital secondaire à un gain de fonction de la Glutamate Déshydrogénase (GDH), fréquemment associé à un retard mental et une épilepsie de phénotype mal connu.

Patients et méthodes. – 15 dossiers de patients porteurs d'un syndrome HI-HA ont été étudiés rétrospectivement avec analyse des données électro-cliniques, métaboliques et radiologiques.

Résultats. – 9 patients présentent une épilepsie généralisée (7/9) à type d'absences myocloniques associées à une photosensibilité (6/7). L'âge moyen de début est de 5 ans 7 mois, après un intervalle libre d'hypoglycémie variant entre 6 mois et 6 ans. Les anomalies EEG comportent des bouffées généralisées de polypointes-ondes irrégulières chez 7 patients dont un non épileptique. L'imagerie cérébrale morphologique (IRM/TDM) est normale (12 cas) ou retrouve une atrophie corticale (1 cas) ou des kystes porencéphaliques périventriculaires (1 cas). La fréquence des crises est d'une crise par an à plusieurs par jour, sensibles à une monothérapie anti-épileptique (5 cas). Un retard mental de sévérité variable a été observé dans 6 cas.

Dans une forme familiale (4 cas), ces absences myocloniques photosensibles ont été enregistrées. Dans ces cas, la spectro-IRM, la chromatographie des acides aminés (glutamine) et le dosage des neurotransmetteurs dans le liquide céphalo-rachidien sont normaux.

Conclusion. – Le phénotype épileptique le plus fréquemment associé au syndrome HI-HA est celui d'absences myocloniques photosensibles. Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être proposés : toxicité chronique de l'hyperammoniémie, effet direct la GDH cérébrale ou dysfonctionnement secondaire de canaux potassiques ATP dépendants.

P045**Troubles du comportement et des conduites révélateurs d'épilepsie du lobe temporal chez l'enfant : à propos de quatre observations**

F. Paoli, I. Jurcau Ticus, C. Hugonenq, M. Milh, J. Mancini

CHU Timone enfants, Marseille, France

La relation entre épilepsie du lobe temporal et troubles psychiatriques est mal connue chez l'enfant.

Observations. – Quatre observations d'enfants présentant un tableau initiallement psychiatrique chez lesquels un diagnostic d'épilepsie du lobe temporal a été porté de manière différée.

Résultats. – Nous soulignons au travers de ces cas cliniques la diversité des présentations possibles de ce syndrome épileptique.

Conclusion. – Une coopération entre pédiatre et pédopsychiatre est souhaitable pour le diagnostic et la prise en charge de ces patients.

P046**Colère ou douleur neuropathique : à propos d'un cas clinique**

B. Horle, V. Li-Thiao-Té, J. Michéli, B. Pautard

CHU, Amiens, France

Le diagnostic d'une douleur neuropathique chez le très jeune enfant (<2 ans) reste toujours une situation clinique difficile. L'évaluation de cette douleur chez le tout-petit nécessite au préalable l'installation d'une relation calme, tranquille entre l'examineur, l'enfant et les parents. Ceci est souvent difficile à réaliser dans les prises en charge aux urgences pédiatriques. Or, ce sont souvent les observations d'un changement comportemental rapportées par les parents qui devraient nous aider à évoquer le diagnostic de douleur neuropathique : les comportements de protection, signes directs de douleur, ou le retentissement psychosocial chez un enfant dont les activités antérieures (de jeu) se trouvent perturbées.

Nous rapportons ici le cas d'un petit garçon de 16 mois, amené aux urgences, puis hospitalisé en pédiatrie générale pour des crises de "colère". Le diagnostic d'une tumeur de la queue de cheval fut posé devant l'installation rapide d'une paraplégie.

P047**Déficit en PTPS et atteinte neurologique : à propos de deux cas**C. Koenig^a, A. Pervillé^a, J. Rebeuh^a, D. Eyer^a, A. De Saint Martin^a, F. Feillet^b, J.L. Dhondt^c^aCHU, Strasbourg, France^bCHU, Nancy, France^cFaculté libre de médecine, Lille, France

Le déficit en 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase (PTPS) est une des étiologies d'hyperphénylalaninémie secondaire à un déficit en tétrahydrobioptérine (BH4). Le BH4 est un cofacteur essentiel de l'hydroxylation des acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane), ainsi son déficit est responsable d'un dysfonctionnement de la synthèse des neurotransmetteurs monoaminergiques.

Nous rapportons le cas de deux nourrissons ayant une phénylcétonurie atypique détectée lors du dépistage néonatal. Au diagnostic, ces deux enfants sont asymptomatiques. Un déficit en PTPS est suspecté en raison d'un taux de néoptérine urinaire élevé, contrastant avec une biophtérimurie effondrée ; et de la correction de l'hyperphénylalaninémie après test de charge en BH4.

Dans le premier cas (mutation par insertion de bases, mosaïque du gène PTPS), une substitution par BH4 est introduite dès la suspicion diagnostique, permettant la réintroduction d'un régime normal. Un traitement par Lévodopa et L-Dopa est initié d'emblée. L'apparition de dyskinésies ainsi que la normalité du dosage de neurotransmetteurs dans le LCR conduit à l'arrêt de celui-ci. A 18 mois, l'examen neurologique est satisfaisant sous substitution par BH4 seul.

Dans le second cas (analyse génétique en cours), l'administration de BH4 est débutée après réalisation du test de charge. À un mois, on constate une altération neurologique : hypertonie axiale et périphérique sévère, trémulations, hyperirritabilité, akinésie, réflexes polycinétiques, troubles de la déglutition. Le déficit en neurotransmetteurs dans le LCR est profond. Une supplémentation en L-Dopa et Lévodopa est instaurée permettant une amélioration rapide des symptômes. Il persiste une hypertonie périphérique et une hypotonie axiale modérées ; la motricité spontanée est plus fluide, le contact oculaire est correct avec sourire réponse. La posologie est adaptée au poids et au taux de neurotransmetteurs.

Le déficit en PTPS est une maladie autosomique récessive d'expression clinique variable impliquant de nombreuses mutations. Elle doit être recherchée chez tous les nouveaux nés ayant une hyperphénylalaninémie dépistée en période néonatale, bien que le taux de phénylalanine soit modérément élevé, car une thérapeutique substitutive est possible.

P048**Alopecia areata et myasthénie autoimmune : une association exceptionnelle chez l'enfant**N. DORISON^a, E. Raffo^b, K. Maincent^a, I. Gorin^c, G. Ponsot^a, T. Bilette De Villemeur^a, M. Mayer^a^aService de Neuropédiatrie, Hôpital Trousseau, Paris, France^bService de Médecine infantile I Hôpital d'Enfants, Nancy, France^cService de Dermatologie, Hôpital Tarnier, Paris, France

L'alopecia areata est une pathologie rare chez l'enfant. Elle aboutit à la chute partielle des cheveux, des cils et sourcils. L'étiologie est parfois auto-immune. Cette atteinte est retrouvée chez moins de 3 % des adultes atteints de myasthénie auto-immune, le plus souvent dans le cadre de pathologies endocriniennes multiples ou en association avec un thymome.

Nous rapportons le cas d'une petite fille qui développe une myasthénie auto-immune (anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine positifs) à symptomatologie oculaire exclusive à l'âge de deux ans, bien contrôlée sous Mestinon[®]. À 6 ans elle perd progressivement ses cheveux, ses cils et sourcils. Après plusieurs mois d'aggravation, malgré un traitement local dermatologique, l'atteinte se stabilise et la repousse commence. L'atteinte oculaire s'aggrave alors, et nécessite une majoration du traitement. La recherche de thymome ou d'autre pathologie auto-immune reste négative.

L'association d'une myasthénie auto-immune et d'une alopecia areata est exceptionnellement rapportée chez l'enfant. L'évolution dermatologique ne semble pas corrélée à celle de l'atteinte neuromusculaire. Dans la plupart des cas rapportés chez l'enfant, aucune autre pathologie auto-immune n'est associée. On ne dispose pas de données sur l'évolution de ces enfants à l'âge adulte.

P049**Une histoire familiale de troubles de conscience**

A. Chemin, C. Michel, M. Pellan, M.A. Barthez, E. Saliba, S. Cantagrel

CHU, Tours, France

Observation. – F. 13 ans, est adressé aux urgences pour coma. Les troubles de conscience ont débuté au collège après un entraînement de boxe. Aux urgences 4 h après, son examen clinique montre : score de Glasgow 8, FC 112/min, PA 123/74, température 36°5, agitation, pas de signe déficitaire, pas d'impact crânien. Le reste de l'examen est sans particularité. Un scanner cérébral est fait en urgence : il est normal, éliminant toute lésion traumatique. Des examens biologiques sont faits : ionogramme sanguin et NFS normaux, pas de cytolysé hépatique, ammoniémie 52 UI/l, PCT<0,5. La recherche de toxiques (tricycliques, benzodiazépines, éthanol, phénobarbital) est négative. La PL est considérée comme normale : GR 5000, GB 30, protéinorachie 0,34, glycorachie 3,68 mmol/L. L'électroencéphalogramme fait 6 heures après le début de la symptomatologie est « plutôt évocateur d'une encéphalopathie avec des anomalies lentes en fin de tracé ne pouvant éliminer une crise ». F. est laissé en ventilation spontanée et sédaté par de petites doses de benzodiazépines en raison de son agitation. L'évolution se fait vers une amélioration rapide avec une levée progressive des troubles de conscience en 12 heures, sans céphalées. L'interrogatoire de la mère nous apprend que la sœur aînée de F. a fait 3 ans auparavant au même âge exactement le même tableau clinique et électrique, devant lequel le diagnostic de migraine avait été posé. Ce diagnostic avait été confirmé devant l'existence d'un terrain familial (père migraineux) et la survenue d'une crise de migraine de symptomatologie plus classique quelques mois plus tard. Le diagnostic retenu pour F. a donc été celui de migraine déclenchée par une activité physique intense.

Discussion. – Les migraines chez l'enfant sont fréquentes (prévalence d'environ 10 %). Elles peuvent avoir une expression neurologique variée : troubles moteurs, syndrome confusionnel, ataxie, parfois inaugurale. Notre observation est particulière par le caractère strictement identique de la symptomatologie neurologique inaugurale chez les 2 membres d'une fratrie. L'absence des critères diagnostiques IHS et l'importance des troubles de conscience ont fait évoquer d'autres diagnostics comme une encéphalite. L'EEG n'a pas de spécificité mais a permis d'écarter d'autres diagnostics.

P050**Les leucodystrophies : à propos de deux observations**

S. Benfetima, N. Djebbar, S. Leulmi, M. Bouhabib, R. Yahia Ouahmed, F. Sellahi, H. Allas

EHS SMK, Constantine, Algérie

Les leucodystrophies sont un groupe de maladies métaboliques d'origine enzymatique, affectant la substance blanche du système nerveux. Leur fréquence dans l'ensemble est estimée à 2/10 000.

Très diverses dans leur expression et leur âge et mode de révélation, elles entraînent le plus souvent des manifestations neurologiques progressives associées à une atteinte des fonctions supérieures. Si l'atteinte enzymatique est connue les dosages biologiques permettent en général de faire assez facilement le diagnostic.

Il n'existe pas de traitement curatif radical et la greffe de moelle osseuse constitue une approche thérapeutique qui est expérimentée pour certaines leucodystrophies.

Nous essayerons à travers deux observations de revoir les différents aspects cliniques et paracliniques de deux de ces affections : L'adrénoleucodystrophie et la leucodystrophie métachromatique.

Le premier cas est celui d'un garçon de 9 ans, issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents particuliers, notamment développement psychomoteur et scolarité normaux admis dans notre service pour un syndrome cérébelleux, des troubles mnésiques, une hypoacousie et des troubles de l'écriture en rapport avec une amblyopie, les explorations paracliniques révèlent en plus d'hypodensités pariéto-occipitales de la substance blanche à la TDM cérébrale l'existence d'une insuffisance surrénalienne compensée le tout étant très évocateur d'une adrénoleucodystrophie.

Le deuxième cas est celui d'une petite fille de 4 ans, issue d'un mariage consanguin ayant présentée une perte des acquisitions psychomotrices à partir de l'âge de 2 ans et qui est admise chez nous pour une tétraplégie spastique avec perte totale de tout contact avec l'extérieur, la poursuite oculaire est nulle. Et alors que le Babinski est positif, les ROT sont abolies. L'IRM révélera une démyélinisation diffuse de la substance blanche cérébrale, l'EMG : une neuropathie sensitivo-motrice et le fond d'œil une atrophie optique bilatérale le tout orientant vers une leucodystrophie métachromatique.

Malheureusement dans les 2 cas le dosage enzymatique n'a pu être réalisé par manque de moyens et les deux enfants étaient au dessus de toute ressource thérapeutique curative [greffe de moelle] vu l'état avancé de leurs affections.

SFP / Métabolisme**P051****Amélioration spectaculaire après enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe**

J. Chantreuil^a, F. Labarthe^a, J. Poinso^a, M.A. Barthez^a, R. Bonnefoy^a, M. Pinzaru^b, M.O. Rolland^c, C. Maurage^a, A. Chantepie^a

^aCHRU, Tours, France

^bCHR, Orleans, France

^cCHU, Lyon, France

Introduction. – La maladie de Pompe (MP) est une maladie autosomique récessive responsable d'une cardiomyopathie hypertrophique et d'une myopathie évoluant vers une insuffisance respiratoire létale, en l'absence de traitement avant l'âge de un an. L'enzymothérapie substitutive par alpha-glucosidase humaine recombinante, commercialisée en octobre 2006, a fondamentalement changé le pronostic de cette maladie.

Observation : GC a été hospitalisé à 4 mois pour bilan d'hypotonie. L'examen clinique initial mettait en évidence une atteinte motrice avec hypotonie axiale et périphérique majeure, une hépatomégalie, une macroglossie avec des troubles de la déglutition, une pneumopathie d'inhalation et une hypoacousie. L'échographie cardiaque révélait une cardiomyopathie hypertrophique majeure (septum interventriculaire, SI +7.8 DS) et une diminution de la fraction d'éjection (FE 34 %). Sur l'ECG, il existait des complexes QRS géants et un espace PR court, fortement évocateurs d'une MP. Le diagnostic a été confirmé par l'activité maltase acide effondrée dans les leucocytes, et par la biologie moléculaire (mutations G219R et R600H). L'enzymothérapie substitutive (perfusion

sur une veine périphérique tous les 15 jours), débutée une semaine plus tard a été bien tolérée et a permis une amélioration clinique rapide. Une diminution transitoire de la FE a nécessité l'introduction d'un traitement par enalapril. Après 4 mois de traitement, GC tenait assis en trépied, avec récupération d'une gesticulation des 4 membres. L'échographie cardiaque montrait une régression franche de l'hypertrophie myocardique (SI +4.8 DS) et une amélioration de la FE (57 %). Sur le plan respiratoire, GC n'a pas eu besoin de ventilation assistée.

Conclusion. – Le traitement de la MP par enzymothérapie substitutive a montré son efficacité en quelques mois, avec une amélioration franche de la cardiomyopathie, de l'atteinte motrice, et maintien d'une autonomie respiratoire. Ce traitement modifie fondamentalement le devenir de ces patients, à condition qu'il soit débuté précocement, avant l'instauration d'une ventilation assistée. Le devenir à plus long terme devra être précisé, mais l'enzymothérapie substitutive reste le traitement de choix en attendant qu'une thérapie génique puisse être proposée dans cette maladie.

P052**Enzymothérapie substitutive en complément de la transplantation médullaire chez un patient atteint de mucopolysaccharidose I-H (Hurler)**

A. Arion^a, D. Kauffmann^a, V. Ribault^a, J. Brouard^a, N. Guffon-Fouilhoux^b

^aCHU G. Clémenceau, Caen, France

^bHôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Introduction. – La mucopolysaccharidose (MPS) de type I est une maladie lysosomale due au déficit en α -L-iduronidase, entraînant l'accumulation tissulaire de dermatane et héparane-sulfate. La forme la plus sévère (Hurler) associe dysmorphie, complications ORL, cardio-pulmonaires, squelettiques et régression psychomotrice. Le décès survient classiquement avant 10 ans. Les possibilités thérapeutiques actuelles comprennent la transplantation de moelle osseuse (TMO) généralement proposée avant 2ans et si QD>70, l'enzymothérapie substitutive (TES) par AldurazymeR (laronidase, α -L-iduronidase humaine recombinante) ou leur association. Nous rapportons l'évolution du premier patient traité par AldurazymeR (recul de 4 ans).

Patient. – Le diagnostic de MPS I a été porté à 10mois devant : hernies ombilicale et inguinale, rhinite et otite chronique, cyphose dorsolombaire, restriction des amplitudes articulaires, canal carpien bilatéral. Le génotype est homozygote W402X, le QD à 85. La TMO à l'âge de 18mois a été suivie d'un rejet partiel progressif : chimérisme à 30 % un an après, activité α -L-iduronidase leucocytaire à 20 %, excrétion urinaire de GAG à 40 mg/g créatinine. Devant l'absence d'amélioration clinique, les perfusions d'AldurazymeR à 100 UI/kg/sem ont été débutées 20 mois après la TMO.

Résultat. – Biologique : GAG urinaires normaux, activité α -L-iduronidase limite usuelle inférieure. Clinique : Avant TES (bilan à 3 ans 2 mois) : Taille(T) – 1,5 DS ; hypoacousie appareillée ; stagnation des acquisitions : niveau de développement 30 mois, langage <12 mois, graphisme 20 mois ; porte un corset. A 5 ans 5 mois : T – 2DS ; niveau de développement 4 ans 3 mois, langage 3 ans, graphisme 3 ans 6 mois. A 6 ans 3 mois : T – 1,8DS ; niveau de développement 4 ans 10 mois, langage 3 ans 3 mois, graphisme 4 ans 6 mois ; stable au plan orthopédique ; amélioration de l'hypoacousie perceptive : arrêt des prothèses. A 7 ans 2 mois : T – 1,7DS ; amplitudes articulaires subnormales ; niveau de développement 5 ans 6 mois, langage 4 ans 2 mois, graphisme 5 ans ; audition subnormale.

Conclusion. – Depuis la mise en route des perfusions hebdomadaires d'AldurazymeR, il y a 4 ans, on note une stabilisation du handicap et des progrès des acquisitions à tout point de vue : langage, graphisme, aptitudes d'abstraction, capacités motrices et articulaires.

P053**Enzymothérapie et mucopolysaccharidose I : 5 patients avec différents phénotypes et résultats**

V. Valayannopoulos^a, S. Romano^a, A. Chabli^a, V. Barbier^a, H. Dournaud^a, J. Genin^a, M. Lemoine^a, C. Peigne^a, N. Mahlaoui^a, M. Le Merrer^a, C. Caillaud^b, J. De Blic^a, B. Stos^a, J.L. Duffier^a, P. De Lonlay^a

^aNecker-Enfants Malades, Paris, France

^bHôpital Cochin, Paris, France

Objectif. – Evaluer les effets de l'enzymothérapie (ET) chez 5 patients porteurs d'une mucopolysaccharidose de type I, une maladie lysosomale responsa-

ble d'une atteinte multiviscérale progressive avec une mortalité et une morbidité significative. Patients : Les patients 1, 2 et 3 (âgés 14, 11 et 3ans) présentent un phénotype atténué (Scheie). Le patient 1, a subi une perte d'acuité visuelle liée à une compression du nerf optique. Le patient 4, 2 ans, est porteur d'une forme sévère (Hurler), avec un retard des acquisitions psychomotrices. Le patient 5, 15 ans, a bénéficié d'une greffe de moelle osseuse à l'âge de 2 ans pour un phénotype Hurler, mais a développé une atteinte pulmonaire sévère avec une hypertension pulmonaire (HTAP) menaçante et une infiltration alvéolaire par du matériel de surcharge.

Méthodes. – Tous les patients ont reçu une perfusion hebdomadaire de laronidase (100 U/kg). L'évaluation clinique a été réalisée selon un protocole détaillé.

Résultats. – À ce stade du traitement (38, 36 and 26 mois pour les patients 1, 2 et 3 ; 17 mois pour les patients 4 and 5), aucun effet secondaire n'a été noté. Le niveau des GAG urinaires était initialement élevé et s'est normalisé sous traitement hormis pour le patient 5 qui était normal avant traitement. Les patients 1, 2 and 3 ont montré une amélioration de leur mobilité articulaire et une meilleure tolérance à l'effort. L'acuité visuelle s'est nettement améliorée pour le patient 1. Les patients 2 et 3 ont montré une amélioration cognitive. Le patient 4 a continué à se détériorer au plan cognitif. Le patient 5 a montré une amélioration de son état général avec une meilleure mobilité articulaire qui lui a permis de récupérer la marche. Son HTAP s'est nettement améliorée ainsi que l'imagerie pulmonaire.

Conclusion. – Nos données concordent à celles de la littérature concernant la forme atténuée (Scheie) de la maladie. Des effets positifs inattendus sur l'atteinte du nerf optique et sur l'état cognitif ont été notés chez certains patients. Des données supplémentaires sont nécessaires pour juger de l'efficacité de l'ET sur l'atteinte cognitive des patients sévères. Enfin, nous montrons pour la première fois une efficacité de l'ET sur l'atteinte pulmonaire d'un patient Hurler greffé.

P054

Enzymothérapie substitutive et syndrome de Hurler, une nouvelle perspective thérapeutique

C. Dupont^a, M. Guillot^a, N. Guffon-Fouilhoux^b

^aCHG R. Bisson, Lisieux, France

^bHôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Objectifs. – Le but de ce travail est de montrer à propos d'une observation les perspectives ouvertes par l'enzymothérapie substitutive précoce (ESP) dans la prise en charge du syndrome de Hurler ; cette maladie du stockage lysosomal est causée par un déficit en L-Iduronidase. Il s'agit d'une maladie rare autosomique récessive dont l'incidence est estimée à 1/100000 environ. Elle présente trois formes : une forme sévère le syndrome de Hurler, une forme intermédiaire le syndrome de Hurler-Scheie, une forme atténuée le syndrome de Scheie. L'observation présentée est un syndrome de Hurler qui comprend un déclin intellectuel progressif, une opacification cornéenne, une obstruction des voies aériennes supérieures, une atteinte cardiaque, une hépatosplénomégalie et un enraidissement articulaire important. Cette maladie était incurable et la plupart des patients décédait à l'âge de 10 ans.

Patient et méthodes. – MEL...Val, né le 02.08.2003, diagnostic à 19 mois (02.04.2005) : phénotype (morphologie, hypotonie musculaire, cyphoscoliose, cardiomyopathie). GAG urinaires : 211 mg/g, L-Iduronidase leucocytaire : 0,1 micro kat/kg, L-Iduronidase sérique : 0,0 nkat/l, génotype W402X/Q70X. Enzymothérapie substitutive débutée le 15.04.2005, 100 U/kg/semaine de L-Iduronidase (Aldurazyme), progressivement augmentée à 150 U/Kg/semaine en perfusion IV de 2 heures.

Résultats. – Mesurations initiales : poids 9,8 kg (- 1,5 DS), taille 79 cm (- 1 DS), PC 35 cm (+ 1 DS), à 42 mois : poids 13 kg (- 1,5 DS), taille 91 cm (- 1,5 DS), PC 53 cm (+ 2 DS). Développement psychomoteur : marche acquise à 24 mois, langage 30 mois, régression de la cardiomyopathie, statique vertébrale satisfaisante. GAG initial 211 mg/g créat., à 42 mois 19,4 mg/g créat. (N=8-29 mg/g créat.). Tolérance clinique excellente, apparition d'anticorps anti-aldurazyme.

Conclusions. – L'ESP apporte de réels espoirs dans la prise en charge du syndrome de Hurler d'autant plus qu'elle est instituée précocément ; le pronostic neurologique toutefois apparaît de voir faire l'objet de réserves, la L-Iduro-

nidase passant peu ou très peu la barrière hémato-encéphalique ; ces faits font discuter d'autres approches thérapeutiques (greffe de cellules souches hémato-poïétique) isolées ou associées à l'ESP.

P055

Retard mental par déficit en créatine : un régime efficace

N. Dorison^a, D. Doummar^a, D. Heron^b, K. Maincent^b, S. Sacco^a, A. Afenjar^a, A. Guët^a, V. Coutinho^a, G. Salomons^c, G. Ponsot^a, T. Billette De Villemeur^a

^aService de Neuropédiatrie du Pr Billette de Villemeur, Hôpital Trousseau, Paris, France

^bService de Génétique du Pr. Brice, Hôpital la Pitié Salpêtrière, Paris, France

^cService du Pr Jakobs, Hôpital Universitaire, Amsterdam, Pays-Bas

Le déficit en synthèse de créatine est une cause fréquente mais sous-estimée de retard mental, de mouvements anormaux et d'épilepsie. Les formes secondaires à un déficit enzymatique (AGAT ou GAMT) sont de transmission autosomique récessive ; celles dues à un défaut du transporteur sont liées à l'X. Le diagnostic peut être facilement suspecté par le dosage urinaire de créatine et d'acide guanidino-acétique ou par un aspect spécifique à la spectro-IRM. Les atteintes par déficit en AGAT ou GAMT sont accessibles à un traitement diététique simple, avec une substitution en créatine associée à un régime hypoprotéique.

Nous présentons le cas d'une patiente tamoule ayant un retard mental moyen et une épilepsie ayant débuté précocement par des crises fébriles, puis ayant évolué vers des crises généralisées avec des absences atypiques. Le diagnostic de déficit en créatine a été suspecté devant un dosage urinaire du taux de créatine qui était effondré. La spectro-IRM retrouvait une absence de pic de créatine. Le diagnostic de déficit en GAMT a été confirmé par la mise en évidence d'une nouvelle mutation. Une amélioration objective importante est confirmée après 6 mois de régime diététique, sur le plan clinique, épileptique et radiologique.

Compte tenu de la fréquence de ces affections, de la facilité du diagnostic et de la possibilité de proposer un traitement diététique efficace dans certains cas, il semble important de rechercher une anomalie de synthèse de la créatine de manière systématique en cas de retard mental non spécifique.

P056

Les accidents vasculaires aigus dans les désordres congénitaux de la glycosylations de type Ia (CDG-Ia)

J.B. Arnoux, P. De Lonlay, V. Valayannopoulos, M.D. Dautzenberg, S. Romano
Necker-Enfants Malades, Paris, France

Objectif. – Les Désordres Congénitaux de la Glycosylation de type Ia (CDG-Ia) ont un spectre clinique large, compliqué parfois d'accidents vasculaires aigus (thrombose et saignements) et d'épisodes stroke-like. Aucune corrélation n'est démontrée entre les anomalies de l'hémostase des patients CDG-Ia et la survenue d'épisodes vasculaires aigus. L'objectif de cette étude est de déterminer des facteurs de risque d'accidents vasculaires aigus (AVA) dans le CDG-Ia.

Méthode. – Nous avons analysé les données cliniques et biologiques de 39 patients CDG-Ia (de la littérature ou suivis dans notre service), regroupés selon qu'ils aient ou non des antécédents d'AVA.

Résultats. – Les épisodes vasculaires surviennent chez les patients âgés de moins de 15 ans, spécialement en période de fièvre ou en cas d'immobilisation prolongée. L'hémostase et les transaminases hépatiques sont souvent anormales d'autant plus que le patient est jeune. Les valeurs s'améliorent significativement avec l'âge en particulier pour ASAT, ALAT, Anti-thrombine, Protéine C et le facteur IX, en comparant les patients âgés de 1 à 5 ans avec ceux âgés de plus de 15 ans.

Les activités des facteurs VIII et IX sont plus élevées dans le groupe avec des AVA par rapport au groupe qui en est indemne (respectivement 127,5 % et 73 % contre 60 % et 50 % ; p=0.03). Le ratio facteur IX / Anti-thrombine et le ratio Activité/Antigénicité de la Protéine C sont également plus élevés dans le groupe à antécédents d'AVA (respectivement 2,1 et 1,2 contre 1,3 et 0,58 ; p=0.02).

Conclusion. – Les patients CDG-Ia de moins de 15 ans sont à risque d'accidents vasculaires aigus. Le résultat paradoxal de facteurs VIII et IX normaux

chez les patients avec antécédents vasculaires, alors que ces facteurs sont bas chez les patients sans antécédents, pose l'hypothèse d'un déséquilibre dans la balance entre les activités prothrombotiques et antithrombotiques des facteurs de la coagulation dans le groupe à antécédents vasculaires aigus. Enfin, les AVA pourraient survenir principalement chez les patients dont les glycoprotéines sont proportionnellement moins glycosylées, comme le suggère l'élévation du ratio Activité/Antigénicité de la Protéine C retrouvé chez les patients à antécédents d'AVA.

P057

Acrodermatite par déficit en zinc : à propos d'une série pédiatrique

S. Ilunga, A. Barry, D. Amram, J.B. Mariette, B. Michel
CHU, Nîmes, France

Le zinc est un oligoélément indispensable à la fonction cellulaire. Un déficit en zinc entraîne des lésions cutanéomuqueuses caractéristiques par leur localisation péri-orificielle, buccale et péri-unguéal. Les surinfections cutanées, mycotiques ou bactériennes, sont fréquentes et peuvent égarer le diagnostic. Les facteurs responsables d'une carence en zinc sont les mutations du transporteur intestinal du zinc (gène SLC39A4, dans l'acrodermatitis entéropathica), les malabsorptions et les déficits d'apports. Ces derniers sont les plus fréquents. Les prématurés en alimentation parentérale exclusive prolongée y sont particulièrement sensibles.

J. Cl. et J.D. sont cousines et issues, chacune, de parents consanguins. Elles ont été hospitalisées respectivement à 5 et 4 mois, pour une dermatite érythémateuse, squameuse, bulleuse et érosive. Les lésions évoluaient depuis l'âge de 2 mois et s'aggravaient malgré les traitements locaux. Elles étaient situées en péri-unguéal, périoculaire, périnariaire et péri-buccal, avec une perlèche, ainsi qu'au niveau de la cavité buccale, des oreilles et du siège. Le bilan complémentaire a montré un effondrement des phosphatases alcalines (PA) (respectivement 29 et 37 UI/l). Le traitement d'épreuve au gluconate de zinc, qui a donné des résultats spectaculaires en quelques jours, et la zincémie abaissée, ont confirmé le diagnostic d'acrodermatitis entéropathica.

Z.A., une prématurée de 36 SA d'âge corrigé, présentait brutalement une chute des cheveux par touffes et une dermatite érythémateuse, vésiculo-bulleuse, péri-orificielle et des plis. La cavité buccale et les extrémités étaient également touchées. Dans ses antécédents, nous relevions une prématurité à 26 SA, un PN de 930g, une maladie des membranes hyalines, une anémie et une entérocolite. Le tableau clinique, très évocateur, a fait poser le diagnostic d'acrodermatite par déficit en zinc, confirmée par les PA et la zincémie effondrées, la réponse spectaculaire à la supplémentation en zinc et la négativité des recherches des mutations de l'acrodermatitis enteropathica.

A partir de cette série d'observations, nous faisons une synthèse des données récentes de la littérature sur les aspects génétiques, diagnostiques et thérapeutiques de cette dermatose subtile, qui a déjà égaré plus d'un confrère!

P058

Anomalie du métabolisme des cobalamines : déficit en CblC à propos de 7 cas

A. Abrial^a, V. Valayannopoulos^a, M. Husson^b, D. Rabier^a, S. Giraudier^c, P. De Lonlay^a

^aNecker Enfants Malades, Paris, France

^bCHU Pellegrin, Bordeaux, France

^cCentre Hospitalier Henri Mont d'Or, Créteil, France

Introduction. – Les déficits en CblC sont liés à un défaut du métabolisme de la vitamine B12, avec absence de formation de méthylcobalamine et d'adénosylcobalamine. Les présentations cliniques sont hétérogènes. Le diagnostic est porté devant l'association d'une acidurie méthylmalonique (AMM) et d'une homocystinémie.

Méthode. – Une étude rétrospective de 7 enfants atteints est réalisée. Nous décrivons l'âge d'apparition, les différents modes de révélation. Le diagnostic a été porté devant l'association d'une hyperhomocystinémie, une hypométhioninémie, une acidurie méthylmalonique. L'étude enzymatique a confirmé le diagnostic. Tous sont traités par hydroxycobalamine par voie intramusculaire, bêtaïne, acide folique et carnitine et régime hypoprotéique transitoirement.

Résultats. – Il existe un RCIU (5/6). Les symptômes apparaissent dans les premiers mois de vie. Les signes cliniques sont digestifs (5/7 difficulté alimentaire, retard de croissance staturo-pondérale), neurologiques (5/7, hypotonie, retard psychomoteur). Un mauvais contact visuel est présent chez 3/7 enfants. Un enfant a présenté une cardiomyopathie hypertrophique réversible après traitement. Une anémie arrégénérative est notée chez 6/6 enfants, associée à une neutropénie (3/6) ou une pancytopenie (2/6) avec aplasie médullaire (1/6). Une acidose métabolique avec hyperlactacidémie est notée chez 2 enfants.

Évolution sous traitement. – Le rattrapage staturo-pondéral est constant (5/5). Un retard psychomoteur est noté chez 6/7 enfants. Deux enfants ont une épilepsie contrôlée. Deux enfants de 6 ans 1/2 et 5 ans ont une abolition des réflexes ostéotendineux. Tous les enfants de plus de 6 ans (4/7) ont des troubles du comportement. Les signes ophtalmologiques sont d'apparition plus tardive : malvoyance 4/7, mouvements oculaires anormaux 5/7, rétinite pigmentaire 3/7.

Aucun n'a développé de myocardiopathie. Tous ont normalisé leurs troubles hématologiques.

Conclusion. – Devant toute atteinte hématologique, retard psychomoteur, retard staturo-pondéral, malvoyance, acidose métabolique, une recherche d'homocystéine plasmatique doit être demandée avec la chromatographie des acides aminés et la chromatographie des acides organiques urinaire à la recherche d'AMM.

P059

Le déficit en glycogène synthetase hépatique : rapport de cas

O. Pelaez^a, R. Reynaud^b, B. Roquelaure^b, J. Sarles^b, M.O. Rolland^c, M. Orho-Melander^d

^aCentre Hospitalier du Pays d'Aix, Aix en Provence, France

^bHôpital Timone Enfants, Marseille, France

^cHôpital Debrousse, Lyon, France

^dMalmö Hospital, Malmö, Suède

Nous rapportons le cas d'un enfant ayant présenté des malaises hypoglycémiques à l'âge de trois ans, chez qui la découverte d'hypoglycémies de jeûne avec cétose et hyperlactatémie post-prandiale a conduit au diagnostic de déficit en glycogène synthetase hépatique.

R. est né à terme eutrophique, de parents non consanguins. A l'âge de 3 ans il présente un malaise associé à une hypoglycémie en mesure capillaire (2,6 mmol/l). L'examen clinique est normal sans hépatomégalie. Sa croissance staturo-pondérale et son développement psychomoteur sont normaux. Il n'y a pas d'acidose métabolique à l'état basal. Une épreuve de jeûne met en évidence la survenue d'hypoglycémies tardives (2,4 mmol/l (H14), 2,2 mmol/l (H16) et 1,7 mmol/l (H18)) sans hyperinsulinisme ni déficit endocrinien mais avec une cétose majeure et une acidose métabolique compensée. La présence d'une hyperlactatémie post-prandiale précoce (4 à 6 mmol/l une heure après les repas), associée à des hyperglycémies post-prandiales (jusqu'à 14,6 mmol/l) font suspecter un déficit en glycogène synthetase hépatique. Ce diagnostic est confirmé par une ponction-biopsie hépatique avec mesure des taux de glycogène hépatique (taux bas : 0,9 g/100 g pour une norme de 3-5 g/100 g) et de l'activité enzymatique de la glycogène synthetase hépatique (activité effondrée : 0,14 U/g pour une norme > 1,5 U/g). L'analyse du gène GYS 2 (chromosome 12) a montré la présence d'une mutation homozygote dans l'exon 4 introduisant un codon stop prématuré.

La prise en charge a associé initialement une nutrition entérale nocturne isocalorique (50 ml/h pendant 10 h.) normalisant les glycémies nocturnes sans cétonurie au réveil, et un apport glucidique fractionné le jour (Maïzena toutes les 4h). Après cinq ans de suivi, R. a toujours besoin d'un apport nocturne de 10 ml/h sur 9h et de Maïzena à 16h.

Le déficit en glycogène synthetase hépatique est peu rapporté dans la littérature (une vingtaine de cas décrits). L'âge au diagnostic varie de 8 mois à 7 ans. L'expressivité de la maladie est variable, certains homozygotes étant peut-être asymptomatiques.

Le déficit en glycogène synthetase hépatique est probablement sous-diagnostiqué car il nécessite la recherche d'hyperlactatémie post-prandiale précoce dans les cas d'hypoglycémie de jeûne avec cétose.

P060**Présentation inhabituelle d'une galactosémie non-traitée avec retard mental et leucodystrophie**

V. Valayannopoulos^a, S. Romano^a, C. Jakobs^b, C. Dorche^c, M. Brivet^d, N. Seta^e, J.M. Saudubray^a, P. De Lonlay^a

^aNecker-Enfants Malades, Paris, France

^bVU University Medical Center, Amsterdam, France

^cHôpital Debrousse, Lyon, France

^dHôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^eHôpital Bichat, Paris, France

Introduction. – La galactosémie classique est due à un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) et se présente par une insuffisance hépatocellulaire, une hypotonie, un retard de croissance, des infections sévères et une cataracte. Le traitement qui est basé sur une restriction de l'ingestion du galactose peut être salvateur à la phase aiguë mais ne prévient pas les complications tardives comme le retard mental, les troubles du langage et l'hypogonadisme.

Observation. – Une fillette a présenté dans les premiers mois de vie une cholestase sans insuffisance hépatique, des infections répétées des voies biliaires et une tubulopathie proximale. Elle avait une hypotonie profonde et l'IRM cérébrale montrait des anomalies de la substance blanche. En raison de l'atteinte neurologique, le diagnostic d'anomalie congénitale de la glycosylation (CDG) a été évoqué. Le profil électrophorétique de la transferrine était anormal avec des études moléculaires et enzymatiques négatives conduisant au diagnostic erroné de CDG IX. À l'âge de 9 ans, un bilan étiologique de sa leucodystrophie a été réalisé avec un dosage des polyols dans les urines et le liquide céphalo-rachidien retrouvant des taux très élevés de galactose et de galactitol. L'activité enzymatique de la GALT était indétectable. Le dosage du galactose-1 phosphate intra-érythrocytaire retrouvait des valeurs élevées mais comparables à celles des patients traités. La patiente avait un régime normal, avec une croissance normale, aucune atteinte hépatique et pas de tubulopathie. Elle présentait un retard mental sévère avec des troubles du langage et une leucodystrophie diffuse à l'IRM cérébrale. Le profil électrophorétique de la transferrine venait de se normaliser.

Conclusion. – Ce cas illustre une présentation inhabituelle d'une galactosémie non traitée, responsable d'une anomalie de glycosylation secondaire, avec une atteinte neurologique précoce et persistante bien que les autres symptômes aient disparu spontanément. Ce cas soulève aussi la question de l'impact de la diététique chez les patients porteurs d'une galactosémie au-delà des premières années de la vie.

P061**Les syndromes d'insulinorésistance monogéniques à propos de deux observations pédiatriques**

N. Tebib^a, H. Ben Turkia^a, H. Azzouz^a, O. Lascols^b, M.S. Abdelmoula^a, E. Berkaoui^a, M.F. Ben Dridi^a

^aHôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

^bHôpital St Antoine, Paris, France

Les syndromes d'insulinorésistance monogéniques sont des entités rares. Elles sont liées à des mutations des gènes du récepteur ou du post récepteur de l'insuline. Leur tableau clinique est dominé essentiellement par le syndrome métabolique. Le pronostic est lié aux complications dégénératives du diabète stade ultime de l'insulinorésistance.

Objectif. – rapporter deux observations d'insulinorésistance congénitale par anomalie du récepteur de l'insuline dans le premier cas et par celle du post récepteur dans la seconde observation.

Observation 1 : concerne un nourrisson de sexe masculin issu de parents cousins germains originaires de Libye et ayant des antécédents de retard de croissance intrautérin et de souffrance néonatale avec hypoglycémie.

À l'âge de 9 mois, on note un retard de croissance, des traits grossiers, un acanthosis nigricans, un excès de peau avec hypertrichose et un macropénis.

Au plan biologique, une cholestase, une légère cytolysse et une hyperinsulinémie majeure avec et sans hypoglycémie sont notés.

Une mutation faux sens est observée au niveau du gène de la sous unité alpha du récepteur de l'insuline confirmant ainsi le diagnostic de lepréchaunisme.

Observation 2 : une hypertrophie des mains et des pieds a motivé l'exploration chez un nourrisson de sexe féminin âgée de 5 mois issue d'un couple appa-

renté et opérée pour maladie de Hirschprung à l'âge de 4 mois. L'examen notait une disparition du tissu adipeux de la face, une vivacité du regard, une hypertrophie musculaire pseudoathlétique, un aspect acromégaloïde des extrémités ainsi qu'une hépatomégalie. Une cardiomyopathie hypertrophique est retrouvée au doppler cardiaque.

Le diagnostic est orienté au plan biologique par une hypertriglycéridémie et une hyperinsulinémie au cours de l'hyperglycémie provoquée. Le diagnostic de lipodystrophie généralisée de Berardinelli Seip est confirmé par l'étude moléculaire.

Conclusion. – ces affections illustrent le rôle capital du tissu adipeux dans le contrôle du métabolisme glucido-lipidique, l'observation 2 illustre la difficulté de diagnostic de l'insulinorésistance en l'absence d'un acanthosis nigricans.

SFP / Urgences**P062****LE MEOPA aux urgences : Pour qui ? Avec quels succès ?**

F. Khelfaoui-Ladraa^a, E. Marc^a, E. Fournier-Charriere^b

^aUrgences pédiatriques, Chu De Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^bUnité Douleur, Chu De Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Objectif. – Le MEOPA, mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote, est un médicament gazeux (kalinox®, médimix®). Son inhalation entraîne une anxiolyse et une analgésie de surface rapide. Sa sécurité d'emploi est reconnue, son utilisation facile. Aux urgences pédiatriques, il est quotidiennement utilisé dans de nombreuses situations cliniques. Le but de ce travail est d'évaluer nos pratiques.

Patients et méthodes. – L'étude prospective pendant un mois, octobre 2006, a inclus 83 enfants et adolescents de 1 à 16 ans consultant pour une pathologie médicale ou chirurgicale. Le MEOPA est administré selon le protocole d'utilisation par les infirmières sur prescription médicale. Les gestes invasifs ou soins sont rapportés. Le comportement des enfants durant l'inhalation du gaz est analysé, leur douleur évaluée.

Résultats.

44 % des enfants ont une pose de cathon ou une ponction veineuse

32 % ont un soin chirurgical (sutures, agrafes, abcès, pansements).

12 % ont un soin ou un examen clinique avec mobilisation

5 enfants ont reçu des inhalations pour le traitement initial d'une crise drépanocytaire (crise vaso-occlusive, priapisme), 1 adolescente pour un accès de migraine persistant malgré le traitement habituel et 1 enfant pour ponction lombaire. L'interruption de l'inhalation a été notée dans 4 cas, pour refus du masque ou agitation importante. L'effet euphorisant et l'agitation durant l'inhalation ont été notés chez 12 et 9 enfants. Les effets indésirables à type de céphalée, vertiges, malaise, sédation profonde ou vomissements sont rares (4 %) et rapidement résolus. Le MEOPA est efficace dans 57 % des cas, et sans effet dans 15 % avec douleur forte à très forte. La douleur est modérée dans 28 % cas. Les enfants non soulagés ont essentiellement des fractures, ou des crises drépanocytaires sévères. Le taux de satisfaction des enfants et parents est de 78 %.

Conclusion. – Le MEOPA trouve son indication dans les douleurs légères à modérées. Ses modalités d'administration et ses précautions particulières d'emploi doivent être bien respectées. Les critères de la présence du médecin doivent être bien connus : prémédication ou traitement par les morphiniques ou les benzodiazépines, troubles respiratoires ou neurologiques, ou contact impossible chez l'enfant de moins de 2 ans.

P063**Les chutes accidentelles de grande hauteur d'enfants en Île-de-France en 2006**

A. Rigou^a, C. Marant^a, C. Bonaldi^a, I. Bourdeau^a, P. Meyer^b, B. Thélot^a

^aInstitut de veille sanitaire, Saint Maurice, France

^bHôpital Necker - Enfants Malades, Ap-Hp, Paris, France

Objectifs. – Les « chutes accidentelles de grande hauteur », ou défenestrations, surviennent surtout chez les très jeunes enfants. Elles ont souvent des conséquences redoutables. L'Institut de veille sanitaire, en collaboration avec

l'hôpital Necker – Enfants Malades, a réalisé une enquête sur ces accidents en 2006, en Ile-de-France. L'objectif était d'établir un descriptif exhaustif de ces chutes, et de contribuer ainsi à leur prévention.

Matériel et méthodes. – L'enquête a été menée du 15 mars au 15 octobre 2006 en Île-de-France. Toute chute accidentelle, de 3 mètres ou plus, d'enfants de moins de 15 ans devait être incluse. Le recueil des données a été assuré par les équipes d'intervention et les personnels hospitaliers au moyen de 3 fiches (intervention, clinique et sociale). La consolidation, la vérification, l'exhaustivité et les traitements descriptifs ont été centralisés à l'Institut de veille sanitaire.

Résultats. – On a recensé 64 chutes sur les 7 mois de recueil. Il s'agissait surtout d'enfants de moins de 6 ans (67 %), majoritairement des garçons (59 %). Près des trois quarts des familles des enfants était d'origine extra européenne, dont les 2/3 d'Afrique Noire. Dans un cas sur deux la chute a eu lieu alors que l'ouverture disposait d'une protection. Un meuble était situé sous l'ouvrant ou a été déplacé par l'enfant dans 42 % des cas. Un enfant sur quatre a escaladé le garde-corps ou l'ouverture avant de tomber. Dans un tiers des cas l'enfant a chuté alors qu'une autre personne se trouvait dans la même pièce. Sept enfants (11 %) sont décédés, 11 enfants (19 %) ont gardé des séquelles, dont quatre des séquelles lourdes.

Conclusion. – Les résultats de cette enquête sont cohérents avec ceux de la littérature. Au-delà de l'importance de la hauteur de la chute et du type de sol (béton ou pelouse), elle a retrouvé que les chutes survenaient plus souvent chez certaines populations, qu'elles étaient fréquemment liées à un défaut de surveillance, et que les systèmes de protections (garde-corps, fenêtres) étaient insuffisants. Ces résultats permettent d'orienter les campagnes de prévention et poussent à réviser la réglementation sur la construction des garde-corps ou l'ouverture des fenêtres.

P064

Epidémiologie des accidents de la vie courante chez l'enfant

C. Ricard, B. Thélot

Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France

Objectifs. – Un accident de la vie courante, ou AcVC, peut être considéré comme un « traumatisme non intentionnel » qui n'est ni un accident de la circulation ni un accident du travail. Les AcVC provoquent près d'un décès par jour chez les enfants. Ceux qui ne sont pas suivis de décès sont très nombreux et mal connus. Il est donc nécessaire de disposer de résultats sur les causes et circonstances de survenue des AcVC, afin de contribuer à leur prévention.

Matériel et méthodes. – L'Enquête Permanente sur les Accidents de la vie Courante repose sur l'enregistrement des recours aux urgences pour AcVC dans certains hôpitaux, avec des données concernant la personne accidentée, sa prise en charge aux urgences, les caractéristiques de l'accident (mécanisme, lieu, activité, type de lésion, partie lésée, produits en cause). Le recueil est exhaustif et permanent. Les données collectées sont transmises à l'Institut de veille sanitaire qui assure la consolidation, la vérification, et les traitements statistiques.

Résultats. – En 2002 et 2003, 54 503 AcVC ont été enregistrés aux urgences de six hôpitaux chez des enfants de 0 à 16 ans. Le sex ratio en faveur des garçons était de 1,4 variant selon l'âge de 1,2 (moins de 1 an) à 1,8 pour les 15-16 ans. Plus de la moitié des accidents (55 %) était liée à une chute, surtout chez les plus jeunes (73 % si < 1 an). Avant 2 ans, l'accident est survenu au domicile 3 fois sur 4, au-delà de 13 ans au cours d'activité sportive dans 40 % des cas. On a retrouvé surtout des contusions (42 %), des plaies (23 %), des fractures (14 %), des entorses (9 %). La tête est plus souvent atteinte chez les < 1 an (76 %), et encore une fois sur deux à 5 ans. Après passage aux urgences, 8 % des enfants sont hospitalisés. Le taux d'incidence annuel établi à partir de ces données est de 15,3 % : 1 000 000 de garçons et 700 000 filles sont victimes chaque année d'un AcVC.

Conclusion. – Un tiers au moins des décès et/ou des accidents d'enfants pourrait être évité à moyens constants. D'autres travaux sont nécessaires pour distinguer les facteurs de risque de survenue des accidents les plus dangereux. Une information et une prévention adaptées à chaque âge et à chaque circonstance de la vie, doivent permettre de lutter en amont contre les accidents de la vie courante.

P065

Les accidents électriques chez l'enfant, expérience sur 15 ans

H. Nouet^a, D. Feray^a, Seris L. ^a, S. Rigal^a, E. Mallet^b, B. Bachy^c

^aUrgences Pédiatriques, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

^bDépartement de Pédiatrie Médicale, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

^cClinique Chirurgicale infantile, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

Objectifs. – Evaluation des caractéristiques et du mode de prise en charge des enfants victimes d'accidents électriques.

Matériel et méthodes. – Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur une période de 15 ans (avril 1990 à juin 2004) de 51 enfants de moins de 16 ans, victimes d'électrisation et pris en charge dans les différents services de Pédiatrie du CHU de Rouen. Les dossiers ont été identifiés par les systèmes des codages (électrocution et effets du courant électrique), et par la consultation des cahiers journaliers des Urgences.

Résultats. – Cette étude a identifié 51 enfants, âgés de 10 mois à 15 ans. Le nombre d'enfants accueillis par an est en moyenne de 3,4. Les enfants étaient en majorité des garçons (72,5 %). Les accidents se sont produits le plus souvent au domicile des enfants (84,3 %) et avec du courant à basse tension (92,1 %). Ils impliquaient principalement des appareils électriques (45 %) et des prises électriques (25,5 %). Les enfants présentaient surtout des signes neurologiques (37 %) et des brûlures (76,5 %). Ces brûlures sont majoritairement bénignes et localisées au niveau des mains (79,5 % des brûlés). Il existait 6 cas de brûlures graves dont un enfant brûlé à 75 % de la surface corporelle. Aucun cas de décès n'a été relevé. Dans la population étudiée, 94 % des enfants étaient hospitalisés. Aucun n'enfant n'a été hospitalisé en Réanimation. Un ECG initial a été réalisé chez tous les enfants et un monitoring chez 82,3 % des cas. Trois ECG étaient anormaux. La surveillance sous scope était en moyenne de 24 heures ; aucune arythmie tardive n'a été identifiée. Un bilan biologique a été réalisé dans 86,3 % des cas. Ce bilan était variable et le plus souvent comportait un ionogramme sanguin et les CPK.

Conclusion. – Dans la région rouennaise, ce type d'accident est peu fréquent et dans la majorité des cas sans complication grave. L'analyse de la série met en évidence une absence de codification de la prise en charge. A l'issue de cette étude, nous proposons un protocole de prise en charge et une observation type pour permettre une meilleure évaluation et une prise en charge adaptée.

P066

Accident d'exposition au sang aux urgences pédiatriques à Rouen

D. Feray, N. Idrissi, F. Philippe, E. Mallet

Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France

Introduction. – Les services d'admission des urgences pédiatriques sont régulièrement confrontés à la prise en charge d'accident d'exposition au sang et/ou liquides biologiques.

Enfants étudiés et méthode. – Sur une période de Janvier 1999 à Décembre 2003, l'étude descriptive et rétrospective a permis d'analyser les différentes données issues des dossiers médicaux des enfants victimes d'un accident d'exposition au sang (AES) pris en charge aux urgences pédiatriques du CHU de Rouen d'après un protocole pré-existant.

Résultats. – On distingue deux sous-groupes : les AES sexuels (abus sexuels, accident de prévention : 23 cas) et les AES par blessures (piqûres par aiguilles : 37 cas). Sur 60 cas pris en charge au sein des urgences pédiatriques du CHU de Rouen, on observe une prédominance de piqûres accidentelles par seringues abandonnées dans les lieux publics. L'âge des enfants : 2 à 15 ans ; sex-ratio : 1. On constate une augmentation régulière de l'incidence annuelle des AES déclarés en pédiatrie de 1999 (7 cas) à 2003 (24 cas).

Le statut sérologique du sujet source est le plus souvent inconnu. 30 enfants ont bénéficié d'une chimioprophylaxie anti-VIH avec bonne tolérance et peu d'effets indésirables. 10 enfants ont bénéficié d'une séro-vaccination anti-hépatite B. 2 enfants ont été perdus de vue et 2 ont été suivis jusqu'au bilan sérologique du 3ème mois. Tous les autres cas ont eu le suivi optimum de 6 mois. Aucune contamination par le VIH, virus d'hépatite B ou C n'a été observée après un suivi de six mois.

Conclusion. – L'indication d'un traitement rétroviral fait appel à des recommandations officielles rappelées dans le protocole de prise en charge disponible aux urgences. Cela a permis une relative homogénéité dans l'évaluation des risques, la prescription d'un traitement préventif et le suivi des enfants

P067

Urgences abdominales méconnues chez l'enfant : pathologies du grand épiploon (à propos de 2 cas)I. Issa^a, M. C. Fadous Khalife^a, G. Makhoul^b, Z. Ghorayeb^a^aHôpital Notre Dame des Secours, Byblos, Liban^bHôpital Notre Dame de la Paix, Kobayat, Liban

L'affection du grand épiploon est une pathologie rare de l'enfant, souvent méconnue et mimant une autre pathologie intra abdominale tel une appendicite ; nous présentons deux cas pour mettre le point sur les difficultés diagnostiques.

Cas n°1 : Fille de 9 ans admise pour douleur abdominale localisée à la fosse iliaque droite, irradiant spontanément à l'hypochondre droit, avec nausées et vomissements, sans troubles du transit. A l'examen clinique, on retrouve une douleur à la fosse iliaque droite avec une défense localisée et une sensation de masse à la palpation profonde ; le bilan biologique ne montre pas d'anomalie majeure : GB : 8020 /ul PN : 68 % CRP : 15mg/l, l'examen des urines sans particularité. Devant la persistance de la douleur, une échographie et un CTSCAN abdominal effectués ont montré une image compatible avec un plastron appendiculaire. A l'intervention, l'appendice était normal mais on trouve une nécrose d'une frange épiploïque, réséquée ; les suites opératoires sont marquées par la disparition du tableau clinique.

Cas n°2 : Fille de 7 ans admise dans un tableau de douleur de la fosse iliaque droite évoluant depuis 5 jours, fébricule (38,5) sans défense nette avec une formule numération perturbée :

GB : 14300ul PN : 80 % CRP : 25mg/l. Devant la douleur et le bilan biologique infectieux, on décide l'exploration chirurgicale ; la chirurgie retrouve un appendice normal mais une frange épiploïque tordue et nécrosée ; cette frange était réséquée et les suites opératoires sans complications avec disparition de la douleur.

Conclusion. – Devant un tableau d'appendicite aiguë, évoquer les pathologies rares du grand épiploon et il est nécessaire de familiariser les radiologues avec ces pathologies pour éviter les chirurgies inutiles.

P068

Proposition de prise en charge simplifiée de la synovite aiguë de hanche aux urgences PédiatriquesM. Maestracci^a, F. Canavese^b, G. Mac Bullen^a, A. Didillon^a, H. Zebiche^a^aUrgences Pédiatriques, CHU, Montpellier, France^bOrthopédie pédiatrique, CHU, Montpellier, France

Objectifs. – À partir de l'expérience des Urgences Pédiatriques, nous proposons une prise en charge simplifiée de la synovite de hanche limitant les indications d'hospitalisation.

Matériel et méthode. – Étude rétrospective : 63 cas de synovites aiguës traitées aux Urgences. Ont été étudiés : âge, sexe, date de découverte, côté atteint, température, mesure échographique de l'épanchement, dosage des marqueurs biologiques de l'inflammation (MBI), numération formule sanguine et nombre de récidives.

Résultats. – Médiane d'âge : 5 ans 7mois (3 ans 2 mois à 9 ans 5 mois) ; sex-ratio : majorité de garçons (50/13) ; pas de différence significative concernant le côté atteint ; 5 enfants fébriles (= 38°2, maximum 38°7). Les MBI ont rarement été élevés : CRP = 5 mg/l dans 78 % des cas, = 20 mg/l dans 3 % des cas ; Fibrinogène = 3,5 g/l dans 44 % des cas, 3,45g/l dans 9,5 % des cas. Aucun enfant fébrile (= 38°2) n'avait un MBI positif. La leucocytose n'était pas contributive (de 7 490 à 10 900 GB/mm3).

La mesure échographique de l'épanchement donnait une médiane à 6 mm ; il n'apparaît pas de corrélation entre la taille de l'épanchement, son importance, l'âge de l'enfant, la présence ou non de fièvre ou un MBI élevé.

Les enfants de l'étude étaient hospitalisés sur le critère d'un épanchement = 3 mm.

Dans 81 % des cas il s'agissait d'un premier épisode, dans 16 % des cas d'une récidive et dans 3 % des cas d'un troisième épisode. Tous les enfants ayant présenté une récidive ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse au Tc, aucune n'a révélé d'anomalie (ni infection ni ostéochondrite).

Conclusion. – La présentation clinique associée au dosage des MBI, complétée d'une imagerie simple (échographie) suffit à affirmer le diagnostic de synovite aiguë de hanche et à éliminer les diagnostics différentiels. L'hospitalisation n'est justifiée que dans les formes hyperalgiques avec épanchement important (seuil échographique de 5 mm).

P069

Impact économique et professionnel de l'utilisation d'un test de dépistage rapideH. Zebiche^a, M. Rodiere^b^aHôpital Lapeyronnie, Montpellier, France^bArnaud de Villeneuve, Montpellier, France

La fièvre représente le second motif de consultation aux urgences. Un test de dépistage rapide (TDR) de la CRP (ActimCRP) par micro prélèvement, avec obtention des résultats dans les 5 minutes, est utilisé depuis un an chez les enfants fébriles depuis plus de 10 heures, suspect d'infection bactérienne. Ce dosage est devenu le marqueur biologique de l'inflammation de première intention en pratique courante.

Objectif. – Analyser l'impact économique, professionnel et organisationnel d'un TDR ActimCRP aux urgences pédiatriques.

Méthodologie. – Comparaison du montant des dépenses en examens complémentaires biologiques de base : NFS, bilan ionique et CRP sur deux périodes : du 01/01 au 01/08/2005 (2651 bilans) sans ActimCRP et du 01/01/ au 01/08 2006 avec ActimCRP (2445 bilans + 2440 ActimCRP). Chaque demande de CRP faite au laboratoire est systématiquement accompagnée d'une demande de NFS et bilan ionique.

Résultats. – un surcoût de 3750 euros est constaté pour la période 2006 :

Il est expliqué par la consommation en ActimCRP (2440) qui s'ajoute aux bilans de laboratoire (2445). La majoration du nombre de passages de 10 % soit 1344 patients et la différence du nombre d'examens de laboratoire 2005-2006 (206) relativisent ces chiffres : l'économie est de 8063 €. Il convient d'y ajouter l'épargne en temps de travail du personnel infirmier (évaluation 100h), l'épargne d'utilisation de dispositifs jetables ainsi qu'environ 200h d'attente pour les enfants et famille.

Conclusion. – la mise à disposition de TDR aux urgences apporte un bénéfice économique professionnel et organisationnel incontestable qui ne pourra que se majorer dans le temps par le développement de ce type de méthodologie.

P070

Tests de diagnostic rapide pour angines : impact aux urgences pédiatriques

D. Feray, C. Ratajczak-Lamotte, Rigal S., L. Seris, E. Mallet

Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France

Introduction. – La majorité des angines est d'origine virale mais jusqu'en 2002, les angines étaient systématiquement traitées par antibiotiques afin de prévenir les complications dues au Streptocoque bêta-hémolytique. Actuellement, il existe des Tests de Diagnostic Rapide (TDR) à la disposition des médecins qui permettent de différencier de façon fiable une angine virale d'une angine à streptocoque A.

Enfants étudiés et méthode. – L'étude a lieu quelques mois après la mise en place des TDR (IM STREP A) aux urgences pédiatriques de Rouen et a pour but d'analyser la faisabilité de ce test dans un service d'urgences et d'analyser son impact sur les prescriptions des praticiens et sa perception par les patients. Nous avons également porté un regard sur la poursuite du suivi en ambulatoire et l'utilisation des TDR par les médecins généralistes de la région rouennaise.

Nous avons étudié deux groupes d'enfants présentant une angine, âgés de 2 à 16 ans, sur deux périodes distinctes : de Septembre 2002 à Avril 2003 : période pendant laquelle les TDR n'étaient pas disponibles et de Septembre 2003 à Avril 2004 : période pendant laquelle les TDR étaient disponibles.

Dans chaque groupe, 100 cas ont été étudiés.

Résultats. – Quand il est à disposition, le TDR a été utilisé dans 93 % des cas. Le résultat est négatif dans 58 % des cas. Il y a eu 3,5 % de prescriptions d'antibiotiques en cas de TDR négatif. On observe une baisse de 46 % des prescriptions d'antibiotiques depuis l'utilisation des TDR. L'intérêt du test est bien compris par les parents et considéré comme bien toléré par les enfants. Il n'y a pas de diminution des coûts de traitement si on inclut le prix du TDR. La prescription des macrolides reste stable d'un groupe à l'autre. 19 % des enfants dont le TDR est négatif sont mis sous antibiotique dans les 7 jours suivant leur passage aux urgences. 51 % des médecins de la région rouennaise utilisaient le TDR au moment de l'étude.

Conclusion. – L'étude a démontré que le TDR, quand il est à disposition, est largement utilisé aux urgences pédiatriques permettant une diminution de près de moitié de prescription d'antibiotiques pour des angines.

P071**Existe-t-il un marqueur biologique fiable pour le diagnostic d'infection ostéo-articulaire (IOA)**H. Zebiche^a, T. P. Baum^b, Louahem D. ^a, A. Demiglio^a, M. Rodiere^b^aHôpital Lapeyronnie, Montpellier, France^bArnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Aux urgences pédiatriques, le diagnostic d'IOA est parfois difficile.

L'objectif de l'étude est d'analyser la réponse des marqueurs de l'inflammation (MBI) chez des patients présentant une IOA et de comparer l'apport de chacun d'eux pour le diagnostic.

Méthodologie. – étude rétrospective des dossiers des enfants vus aux urgences sur la période 2005 et 2006 et pris en charge par le service de pédiatrie générale et d'orthopédie infantile du CHU de Montpellier pour une IOA.

Résultats. – 72 dossiers sont exploitables, 66 sont retenus et analysés : 66 % d'ostéoarthrites, 20 % d'ostéomyélite, 6 % de spondylodiscite et 8 % de forte suspicion d'IOA (5 cas).

Sexe ratio : garçons 62 % et filles 38 % ; 40,9 % des patients ont entre 1 et 5 ans et 6,6 % ont moins d'1 mois. La fièvre est présente dans 59 % des cas, l'impotence fonctionnelle dans 55,3 % avec une localisation au membre inférieur dans 56,9 % des cas. Une radiographie est demandée dans 99,8 % des cas et une échographie dans 92,3 % des cas. 26,1 % des patients ont subi une scintigraphie et 4,6 % une IRM. 5,6 % des hémocultures et 23,8 % des cultures de liquide de ponction sont positives.

La moyenne avec écart type de chaque marqueur est la suivante : CRP : 34,81 45,24 mg/l, fibrinogène : 5,21 1,45, PCT (27) : 0,290, 1ng/ml, GB 10571, 36 4429,64/mm³, dont 50 15 % de PN, les plaquettes de 410600 134922/mm³.

Conclusion. – La prévalence de l'IOA aux urgences est de 0,15 %. La sensibilité de 91 % du fibrinogène le place comme meilleur marqueur d'IOA ; la sensibilité de la CRP n'étant elle que de 43 %. La PCT n'a pas d'intérêt en raison du caractère localisé de ce type d'infection.

P072**Diagnostic des infections bactériennes invasives chez le nourrisson de moins de trois mois : évaluation de l'intérêt de la Procalcitonine**

J. Poidevin, M. Grall-Lerosey, D. Ferray, E. Mallet

Service des Urgences Pédiatriques, CHU, Rouen, France

Patients et méthode. – Etude prospective incluant 103 nourrissons fébriles de cette tranche d'âge se présentant aux urgences pédiatriques du CHU de Rouen du 01/06 au 31/10/2006 sans que l'origine bactérienne ou virale ne soit cliniquement évidente. Comparaison statistique utilisant le test du khi 2. Les IBS (infections bactériennes sévères) sont définies par l'identification d'un germe à la culture.

Principaux résultats. – Prévalence des IBS=20,46 %. Au seuil de 2ng/ml, la PCT a une sensibilité de 95,24 % et une spécificité de 100 %. L'association PCT>1ng/ml et CRP>40mg/l définit un groupe à haut risque d'IBS. De même l'association PCT<0,5ng/ml et CRP<20mg/l définit un groupe à faible risque d'IBS.

Conclusion. – Au vu de nos résultats l'association de la PCT aux autres examens paracliniques semble améliorer le rendement diagnostique et amener un plus dans la prise en charge des infections bactériennes invasives chez les nourrissons de moins de trois mois.

P073**Critères cliniques liés à l'hospitalisation d'un enfant pour diarrhée aiguë**M. Mimoun^a, P. Y. Ancel^b, Grimprel E. ^a, N. Parez^a^aTrousseau, Paris Cedex 12, France^bINSERM UMR S149 IFR 69, Paris, France

À l'inverse de la bronchiolite, l'une des difficultés de la prise en charge aux urgences d'un épisode de diarrhée aiguë (DA) provient de l'absence de critères consensuels d'hospitalisation.

Objectifs. – Dans le but ultérieur d'établir des critères d'hospitalisation, nous avons mené une étude pour identifier les éléments d'anamnèse et les critères cliniques liés à l'hospitalisation d'un enfant présentant une DA.

Patients & méthodes. – Cette étude prospective porte sur tous les enfants de moins de 5 ans consultant aux urgences de l'hôpital Trousseau pour DA du 28 jan-

vier au 17 février 2006. La DA est définie par l'émission d'au moins 3 selles molles ou liquides sur 24 heures.

Résultats. – Parmi les 179 enfants inclus, 9 sont âgés de moins de 3 mois et 6 ont un antécédent de prématurité. 46 enfants présentent au moins 5 vomissements dans les 12 heures précédant la décision médicale et 50 présentent au moins 5 vomissements au maximum par 24 heures. La fièvre accompagne la diarrhée chez 100 enfants avant la consultation et chez 26 aux urgences. Le sexe du patient, un antécédent de prématurité, un âge supérieur à 3 mois, un antécédent médical dans les 14 jours, une fièvre sont les éléments de l'anamnèse qui ne sont pas significativement liés à l'hospitalisation. Un âge inférieur à 3 mois (OR=5,2, p=0,09), une perte de poids estimée entre 5 et 10 % (OR=2,8, p=0,04), au moins 3 selles dans les 12 heures qui précèdent (OR>7, p<0,001), au moins 6 selles par 24 heures (OR>3,5, p=0,001), au moins 3 vomissements dans les 12 heures qui précèdent (OR>3, p=0,01), au moins 5 vomissements par 24 heures (OR=3,5, p= 0,02) sont les éléments d'anamnèse significativement liés à l'hospitalisation. Aux urgences, le pli cutané (OR=18,1), la pâleur (OR=4,3), les muqueuses sèches (OR=16,1) et l'irritabilité (OR=5,5) sont les critères cliniques en dehors de l'état de choc qui sont significativement (p=0,001 respectivement) liés à l'hospitalisation.

Conclusion. – cette étude a permis d'identifier les éléments d'anamnèse et les critères cliniques liés et non liés à l'hospitalisation. Cette étude représente une étape préliminaire dans la recherche de critères pronostiques pour guider la prise en charge ambulatoire et hospitalière d'un épisode de DA pédiatrique.

P074**Diarrhées aiguës des jeunes enfants : connaissances des SRO**

A. Picantin, N. Hastier-Gouin, C. Boutry, A. Belgaid, A. Rose, D. Dufour, J. C. Paon, P. Le Roux

Groupe Hospitalier, Le Havre, France

La diarrhée aiguë des enfants de moins de cinq ans est un problème de santé publique. Elle est responsable d'environ 50 décès par an et entraîne plus de 50 000 séjours à l'hôpital, soit plus de 10 % des hospitalisations dans cette tranche d'âge.

Objectif. – Le but de cette étude était : - de faire une évaluation de la prise en charge par les parents des diarrhées aiguës chez les enfants de moins de cinq ans au Havre, et - de confronter ces pratiques vis-à-vis des recommandations de la SFP encouragées par le remboursement des SRO depuis le 16 mai 2003.

Matériels et méthode. – Étude descriptive réalisée de novembre 2005 à juillet 2006. Un questionnaire a été remis à chaque famille amenant un enfant de moins de cinq ans pour diarrhée aiguë aux Urgences pédiatriques du groupe hospitalier du Havre. Ce questionnaire comportait une séquence pour les parents et une autre pour les médecins des Urgences.

Résultats. – Dans cette étude, 119 enfants (moyenne d'âge de 18,7 mois) ont été inclus. 45,4 % des parents connaissaient les Solutés de Réhydratation Orale (SRO) dont 59,2 % le considéraient comme le traitement le plus important d'une diarrhée aiguë. Pour 70,8 % des parents, l'arrêt alimentaire était supérieur à 24 heures. L'automédication était fréquente (54,7 %) et 16,2 % des parents considéraient le lopéramide comme le traitement le plus important. Des groupes de parents à informer en priorité ont été mis en évidence. Les parents citaient les médecins comme première source d'information. Les ordonnances de sortie des Urgences comportaient toutes un SRO, toujours associé à un traitement médicamenteux (74,2 % comportaient du racécadotril et 34 % un antiémétique).

Conclusion. – Les connaissances des parents au sujet de la prise en charge des diarrhées aiguës restent éloignées des recommandations de la SFP. Les pratiques des médecins semblent avoir bien progressé. Ils doivent informer les parents sur les signes devant les amener à consulter, leur rappeler l'utilité limitée des traitements médicamenteux, expliquer les modalités d'utilisation des SRO et les bonnes pratiques de réalimentation précoce.

P075**Céphalées non traumatiques aux urgences pédiatriques**

S. Rigal, H. Comont, Mallet E.

CHU Charles Nicolle, Rouen, France

Les céphalées sont un motif fréquent de consultation auprès d'un service d'urgences pédiatriques. Nous avons donc cherché à savoir si le recours à ce type de consultation rapide était justifié par la gravité des pathologies retrouvées.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, sur une année, incluant 151 enfants ayant consulté pour céphalée non traumatique aux urgences pédi-

triques de Rouen durant l'année 2004. Le but était de déterminer les différents diagnostics liés à ce symptôme et d'étudier les caractéristiques de cette population.

Parmi les entrées enregistrées en médecine, 1,1 % des consultations ont pour motif des céphalées et regroupent des pathologies diverses, le plus souvent bénignes : Migraines (53,6 %), céphalées dans un contexte viral bénin spontanément résolutive (16,5 %), céphalées de tension (7,3 %)...

Les céphalées liées à des affections plus graves sont beaucoup plus rares et sont dominées par des pathologies infectieuses : méningites virales (4,6 %), méningo-encéphalites (1,3 %) et méningites bactériennes. Les tumeurs cérébrales et les hémorragies méningées ne semblent pas avoir comme motif d'entrée les "céphalées isolées". Le recours privilégié au service d'urgences pédiatriques s'explique par la récurrence de ce symptôme (49 %) ou par la non efficacité des traitements prescrits en première intention (75 %).

A l'issue de ce travail, nous avons tenté d'établir un questionnaire destiné aux patients consultant pour céphalées, afin d'aider le praticien dans la prise en charge des céphalées primaires dans un service d'accueil d'urgences pédiatriques.

P076

Évaluation des céphalées non fébriles non traumatiques aux urgences pédiatriques

V. Chasle, A. Guihard-Pavy, T. Hervé, L. Lazaro, S. Taque, E. Le Gall
CHU, Rennes, France

Objectifs. – évaluer la prise en charge des enfants adressés pour céphalées non fébriles non traumatiques : place des examens complémentaires et identification des principales étiologies.

Matériels et méthodes. – étude rétrospective incluant les enfants âgés de 3 à 18 ans, admis aux urgences médicales pédiatriques du CHU de Rennes pour céphalées non fébriles non traumatiques du 01/01/04 au 31/12/04.

Résultats. – Soixante dix neuf enfants ont été admis pour ce motif soit 0,8 % des consultations. Le sex ratio était de 1.1 et la catégorie des 6 - 12 ans était la plus représentée, avec 47 % des enfants. L'âge moyen était de 9,9 ans. Les enfants étaient pour 55,7 % d'entre eux adressés par un médecin. L'examen clinique était normal pour 62 enfants et 17 enfants étaient symptomatiques. Parmi ces 17 enfants, des anomalies ORL (n=12), neurologiques (n=5) et/ou ophtalmologiques (n=2) étaient retrouvées. Parmi les 79 enfants, 38 (48 %) ont eu un scanner cérébral dont 20 aux urgences, 17 en externe et 1 dans le service d'hospitalisation. Aucune anomalie n'a été retrouvée. Dans notre étude, 24 enfants (30,4 %) ont eu un bilan biologique aux urgences. Seul un bilan était anormal et aucun lien ne pouvait être établi entre ces anomalies et la céphalée. Cinq enfants ont bénéficié d'un EEG en urgence (3 d'entre eux avaient des antécédents de convulsions), 4 enfants ont eu cet examen au cours de l'hospitalisation et 4 autres en externe. Aucune anomalie directement en rapport avec la céphalée n'a été rapportée. Le diagnostic retenu à la sortie de l'hôpital était pour 59,5 % des enfants un diagnostic de céphalées primaires (migraine avec aura, migraine sans aura, céphalée de tension). 15,2 % des enfants avaient une céphalée secondaire à une affection d'origine ORL (sinusite maxillaire) ou ophtalmologique (trouble de la réfraction). Aucune affection iatrogène ni aucun processus intracrânien n'était diagnostiqué. Pour 30,4 % des enfants, le diagnostic restait indéterminé.

Conclusions. – Le diagnostic d'une céphalée chez l'enfant est avant tout clinique. La connaissance des symptômes et signes cliniques des différentes céphalées permet de diminuer la demande d'examen complémentaires et notamment de l'imagerie.

SFP / Réanimation

P077

Techniques d'introduction des cathéters centraux chez l'enfant. Étude multicentrique nationale

J. Breaud^a, M. Chabaud^b, J. F. Lecompte^a, F. Monpoux^a, F. Bastiani^a, J. Y. Kurzenne^a, S. F. Avec L'accord De La^c.C. P.

^aCHU, Nice, France

^bHopital Armand Trousseau - AP-HP, Paris, France

^cS.F.C.P., France

Objectifs. – Évaluer la répartition des différentes techniques de pose des abordos veineux centraux chez l'enfant.

Matériel et méthode. – Questionnaire unique envoyé à l'ensemble des services de chirurgie pédiatrique français.

Recueil des données suivantes :

Médecin responsable de la pose (chirurgien, anesthésiste, pédiatre), technique d'introduction (percutanée ou chirurgicale), veine concernée, indication systématique d'un contrôle radiologique, héparinisation du cathéter.

Résultats. – 31 centres ont participé (Amiens, Besançon, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Fort de France, Grenoble, Lille, Limoges, Lyon, Marseille (2), Montpellier (2), Nancy, Nantes, Nice (2), Paris (5), Point à Pitre, Rennes, Reims, Rouen, Saint-Étienne, Strasbourg)

Opérateur concerné : anesthésiste : 32,3 % (n=10) ; chirurgien senior : 32,3 % (n=10) ; anesthésiste + chirurgien : 32,3 % (n=10) ; pédiatre : 3 % (n=1).

Technique d'introduction de première intention :
percutanée : 74 % (n=23) ; dénudation : 26 % (n=8) ; guidage échographique : 3 % (n=1)

Limites inférieures de poids pour technique percutanée : aucune limite (n=7) à 20 kg.

Veine utilisée : jugulaire interne : 35,5 % (n=11) ; sous-clavière : 35,5 % (n=11), jugulaire externe : 23 % (n=7), axillaire 3 % (n=1) ; céphalique 3 % (n=1)

Contrôle radiologique : systématique : 90 % (n=28), uniquement en cas de mauvaise qualité du contrôle scopique : 7 % (n=2) ; jamais : 3 % (n=1).

Héparinisation systématique : oui 48 % (n=15), seulement en cas de thrombose 26,5 % (n=8) ; jamais 26,5 % (n=8).

Conclusions. – Les abordos vasculaires centraux chez l'enfant en France sont introduits principalement par voie percutanée, sans contrôle échographique, par un anesthésiste et/ou un chirurgien pédiatre, même pour certains chez des enfants de petit poids. A ce jour il n'existe pas de consensus national concernant la veine à utiliser de première intention, et l'utilité d'une anticoagulation. Cette étude multicentrique incite à la réalisation d'une étude nationale prospective sur la pose et les complications des abordos vasculaires centraux chez l'enfant.

P078

Peut-on appliquer le programme européen de surveillance des infections nosocomiales (HELICS) aux services de réanimation pédiatriques ?

F. Dubos^a, M. Vanderborcht^a, A. L. Puybasset-Jonqueza^a, B. Grandbastien^b, F. Leclerc^a

^aHôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

^bHôpital Calmette, Lille, France

Pour évaluer et limiter l'importance des infections nosocomiales (IN) dans les services de réanimation, un programme européen de surveillance, appelé HELICS (Hospital in Europe Link for Infection Control through Monitoring), a été mis en place en 1998.

Objectif. – Évaluer l'applicabilité du programme HELICS aux services de réanimation pédiatrique européens.

Méthodes. – Les définitions des principales IN issues de la littérature pédiatrique et celles issues du programme HELICS étaient comparées. Puis l'adaptabilité aux enfants du questionnaire HELICS était analysée. Enfin, une enquête européenne était menée à l'aide d'un questionnaire adressé par mail aux services de réanimation pédiatrique européens affiliés à l'ESPNIC (European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care) ou au GFRUP (Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques) afin de connaître leur méthode actuelle de surveillance des IN et leur intérêt éventuel pour le programme HELICS.

Résultats. – Les différences entre les items proposés pour l'adulte (HELICS) et les items pédiatriques correspondants concernaient la définition des pneumopathies nosocomiales, les scores de gravité et les scores de risque d'IN. 65 centres (dont 15 français) issus de 23 pays européens répondaient à l'enquête (taux de réponse : 26 %). Parmi eux, 56 avaient un système de surveillance des IN, établi localement dans 64 % des cas. Les IN les plus fréquemment surveillées étaient la bactériémie (91 % des services), les pneumopathies (86 %), les infections sur cathéter (88 %) et les infections urinaires (77 %). Les définitions utilisées avaient une origine locale dans 18 % des cas, une origine régionale ou nationale dans 21 %, étaient issues du CDC américain dans 38 % et avaient une origine multiple dans 20 % des cas. 75 % des services se déclaraient intéressés pour rejoindre un groupe pédiatrique européen de surveillance des IN au sein de l'ESPNIC.

Conclusion. – L'adaptation du programme HELICS aux patients de réanimation pédiatrique est largement souhaitée et semble facilement et rapidement réalisable en utilisant les définitions pédiatriques de la pneumopathie nosocomiale et des scores de gravité validés chez l'enfant.

P079

Infections cutanées graves en réanimation pédiatrique : à propos de 3 observations

M. Benhayoun, N. Pintodacosta, Tessier N., S. Bonacorsi, C. Saizou, E. Bingen, T. Vandenabelle, S. Dauger
Hôpital Robert Debré, Paris, France

Introduction. – Les dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes (DHBN) sont rares chez l'enfant. Cette rareté peut retarder leur diagnostic et donc le traitement médico-chirurgical intensif.

Méthodes. – 3 observations liées à 3 germes différents.

Résultats. – Cas 1 : Au retour d'Égypte, un nourrisson de 10 mois présente une diarrhée fébrile et une lésion pustuleuse du menton. Il est hospitalisé en Réanimation Pédiatrique (URP) pour sepsis grave. Il reçoit 2 remplissages vasculaires (RV), des amines, et une antibiothérapie (oxacilline, gentamicine). À J3, il présente un état de choc et la lésion se modifie rapidement. Le débridement chirurgical confirme la DHBN avec fasciite nécrosante. Le prélèvement retrouve du *Staphylococcus aureus* sensible à l'oxacilline mais producteur de nombreuses toxines. Il quitte l'URP à J8, avec une antibiothérapie pour 6s. – Cas 2 : Une fillette de 4 ans développe un choc septique 48h après des AINS pour une cervicalgie lors d'une varicelle. Elle reçoit plusieurs RV, des amines et une antibiothérapie probabiliste (cefotaxime, gentamicine, métronidazole, clindamycine). Le scanner cervical montre un épaississement des tissus sous-cutanés sans collection. Le prélèvement cutané trouve du *Streptococcus pyogenes*. Elle reçoit des immunoglobulines polyvalentes (IgP) et une surveillance clinico-radiologique stricte est instituée. L'inflammation régresse à J5. Elle quitte l'URP à J7 avec une antibiothérapie pour 6s. – Cas 3 : Une fillette de 2 mois, née à 28 SA au poids de 780g et n'ayant jamais quitté l'hôpital, est admise en URP pour un choc septique avec lésion cutanée du flanc droit. Elle est ventilée par OHF, reçoit 120 ml/kg de RV en 12h, une perfusion d'IgP, des amines et une antibiothérapie probabiliste (cefotaxime, gentamicine, métronidazole). Les prélèvements bactériologiques sont stériles. La lésion abdominale progresse et les besoins ventilatoires et hémodynamiques s'accroissent. L'intervention à H24 confirme la DHBN, sans atteinte du fascia. Le prélèvement peropératoire retrouve de l'*Escherichia coli*, aussi présent dans sa colonisation digestive. Elle quitte l'URP à J11 avec une antibiothérapie pour 7s.

Conclusion. – Les DHBN peuvent engager rapidement le pronostic vital et justifient une évaluation médico-chirurgicale pluriquotidienne.

P080

Craniotomie décompressive dans les traumatismes crâniens

J. Chantreuil, N. Travers, A. Chemin, C. Chamboux, E. Saliba, S. Cantagrel
CHU, Tours, France

La craniotomie décompressive de décharge précoce dans les traumatismes crâniens avec œdème cérébral en pédiatrie semble être une thérapeutique intéressante.

Observation. – Nous rapportons le cas de H., 8 ans, victime d'un traumatisme crânien au cours d'un AVP. À la prise en charge le score de Glasgow est à 6, on constate des mouvements d'enroulement du membre supérieur gauche, une mydriase droite et une rhinorrhée claire. Un TDM cérébral précoce montre un fracas de l'étage antérieur du massif facial, des hématomes sous et extra durax pariétaux droits avec une hémorragie intraventriculaire ipsilatérale et des pétéchies basifrontales droites, un œdème cérébral sévère et un début d'engagement de l'uncus temporal. La prise en charge neurochirurgicale en urgence consiste en l'évacuation de l'hématome extra dural et la réalisation préventive d'un volet de craniotomie fronto-temporo-pariétal droit, mis en nourrice dans l'abdomen, avec plastie durale d'agrandissement. La faible intensité des poussées d'hypertension intracrânienne au cours des 48 premières heures permettra de limiter les thérapeutiques. Le contrôle puis la régression de l'œdème favorisera l'accentuation de la rhinorrhée qui est traitée par abord direct de l'étage antérieur. L'évolution est lentement favorable avec extubation à J10. Il

persiste une mydriase droite aréactive qui s'avère à posteriori correspondre à une atteinte du III intrinsèque. Une IRM cérébrale à 3 semaines retrouve des contusions au niveau du lobe temporal et frontal droit étendues avec atrophie du parenchyme en regard. Le volet crânien est remis en place à 1 mois. À 7 semaines il persiste une héli-négligence motrice droite, et un syndrome frontal modéré.

Discussion. – Le bon résultat fonctionnel compte tenu de l'importance initiale des lésions pose une nouvelle fois la question de la place et du délai de la craniotomie décompressive dans l'œdème cérébral post-traumatique de l'enfant. La réalisation de ce geste, qui doit impérativement avoir lieu avant l'apparition d'une mydriase d'engagement cérébral, en traitement de l'œdème traumatique malin peut préserver le pronostic vital et parfois même fonctionnel tout en évitant le recours massif aux solutés hyperosmolaires qui occasionnent à moyen terme des désordres métaboliques.

P081

Prise en charge néonatale de l'omphalocoele géante

A. Humblot^a, M. Mathot^b, Datin-Dorrière V.^b, E. Walter-Nicolet^a, Y. Révillon^b, P. Hubert^b, D. Mitanchez^a

^aHôpital Armand Trousseau, Paris, France

^bHôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Objectif. – étudier les caractéristiques cliniques et la prise en charge de nouveau-nés porteurs d'omphalocoele géante (OG).

Patients et méthodes. – étude rétrospective de 14 cas d'OG pris en charge dans l'unité de réanimation entre janvier 2001 et mai 2006. L'OG était définie par une protrusion abdominale de diamètre supérieur à 5 cm et contenant du foie. Le caryotype foetal était normal et aucune malformation associée n'a été identifiée à l'échographie prénatale. Le contenu de l'omphalocoele était progressivement réduit à l'aide d'un bandage compressif et la fermeture chirurgicale de la paroi abdominale était envisagée quand la pression intra-abdominale secondaire à la réintégration n'altérait pas l'état respiratoire et hémodynamique du patient.

Résultats. – l'âge gestationnel médian et le poids de naissance médian étaient respectivement de 39 SA [38-40] et 3100 g [2470-3700]. Durant la période pré-opératoire, les enfants avaient une ventilation conventionnelle et aucun n'avait de troubles hémodynamiques sévères. Les curares n'étaient pas utilisés. L'âge médian de la chirurgie était de 6 jours [0-20]. Une plaque en Gore-Tex a été insérée dans 10 cas (71,4). Les patients étaient sevrés de la ventilation artificielle à l'âge médian de 26 jours [2-78]. L'âge médian à la sortie de réanimation était de 24,5 jours [11-85] et le délai médian d'alimentation orale totale était de 33 jours [8-82]. Neuf patients (64 %) ont eu au moins un épisode septique en période post-opératoire. Dix patients (71,4 %) avaient au moins une malformation associée diagnostiquée en post-natal : canal artériel persistant malformatif (2), communication inter-auriculaire (2), communication inter-ventriculaire (1), dextrocardie avec retour veineux anormal (1), caver-nome cave (1), anomalies diaphragmatiques (3), malrotation intestinale (4), maladie de Hirschsprung (1). Deux patients sont décédés (14,3 %), un à 5 jours de vie et un à un an.

Conclusion. – la mortalité des enfants porteurs d'OG sans anomalie du caryotype est faible en cas de réintégration progressive. Cependant, le conseil prénatal doit informer les parents de la durée de la réanimation néonatale, de la possibilité de malformations associées découvertes après la naissance et du risque important d'infection secondaire.

SFP / Néonatalogie

P082

Caractéristiques socio-démographiques et motivations des mères donnant leur lait au lactarium de Montpellier

E. Mazurier, J. C. Picaut

Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Objectifs. – Le lactarium de Montpellier, seul lactarium du sud de la France, a un vaste territoire de collecte s'étendant des régions Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur ainsi qu'à l'Ardèche, l'Aveyron et la Drôme. Ter-

ritoire comptant 5.733.000 habitants. Chaque année 1000 mères environ donne leur lait au lactarium de Montpellier, la moitié le font sous forme de don anonyme. Pour les autres le lait est destiné à leur enfant hospitalisé. Cette étude a pour objectifs d'identifier les caractéristiques démographiques, sociales, les motivations ainsi que les facteurs influençant la démarche de don de lait anonyme au lactarium de Montpellier.

Sujets et méthodes. – Étude transversale qualitative descriptive monocentrique basée sur un questionnaire auto administré, adressé uniquement aux mères ayant donné anonymement leur lait au lactarium sur une période d'au moins deux mois.

Résultats. – Entre le 01/08/2006 et le 10/10/2006 quatre vingt deux femmes ont participé à l'enquête (91 %). Dans l'ensemble la donneuse de lait est peu différente de la population générale des femmes en maternité, sauf pour le niveau d'étude qui est plus élevé : 73 % Bac+2 ou diplôme supérieur, ainsi que l'activité professionnelle pendant sa grossesse plus fréquente (75 %). La multiparité est le seul facteur influençant positivement le don de lait. Ce don est motivé essentiellement par l'aide aux bébés, et une démarche altruiste, chez des femmes produisant beaucoup de lait.

Conclusion. – Les femmes donneuses de lait forme une catégorie démographique particulière. Des campagnes de communications sont à développer afin de promouvoir le don de lait. Le lait de femme étant pour certains enfants malades un produit vital.

P083

Allaitement maternel en maternité en France en 2003

M. Bonet

INSERM U149, Villejuif Cedex, France

Objectifs. – Rechercher si l'allaitement au sein uniquement et l'allaitement partiel varient suivant les caractéristiques sociodémographiques des mères et le lieu de naissance.

Population et méthodes. – L'étude a porté sur un échantillon représentatif de naissances au niveau national, comprenant 14 580 enfants nés vivants. Nous avons exclu de l'analyse les enfants transférés dans un autre service ou dans un autre établissement. Les données ont été recueillies pendant le séjour en maternité. On a demandé aux femmes si elles nourrissaient leur enfant au sein uniquement, au sein et au biberon (partiel) ou au biberon uniquement. Nous avons réalisé une analyse univariée, et une analyse multivariée à l'aide d'un modèle multinomial.

Résultats. – En 2003, la fréquence de l'allaitement maternel était de 62 %, soit 56 % au sein uniquement et 6 % au sein et au biberon. Après prise en compte de l'ensemble des facteurs étudiés, du mode d'accouchement et de l'état de santé de l'enfant, l'allaitement au sein uniquement et l'allaitement partiel étaient plus élevés chez les femmes primipares, étrangères et de niveau d'études supérieur. Les différences liées à la nationalité étaient plus prononcées pour l'allaitement partiel que pour l'allaitement au sein uniquement. Au contraire, les différences liées au niveau d'études étaient plus marquées pour l'allaitement au sein uniquement. L'odds ratio ajusté pour les femmes de niveau supérieur au bac par rapport au niveau collège était de 2,6 (2,4-2,9) pour l'allaitement au sein uniquement et de 1,9 (1,6-2,4) pour l'allaitement partiel. L'allaitement au sein uniquement variait peu suivant le statut de la maternité, en revanche l'allaitement partiel était plus élevé dans les CHU.

Conclusion. – Les relations observées suggèrent des différences de comportement des femmes et des différences de pratiques des maternités qui ne sont pas tout à fait les mêmes suivant le mode d'allaitement maternel.

P084

Suivi de l'allaitement maternel chez la femme obèse

L. Pigué^a, E. Mok^b, E. Barroso^a, V. Goua^a, M. J. Perez^a, R. Hankard^a

^aCHU La Milétrie, Poitiers, France

^bEA 3813, Université de Poitiers, Poitiers, France

Objectif. – L'obésité est en augmentation dans toutes les classes, y compris chez les femmes enceintes. L'allaitement maternel serait protecteur vis-à-vis de l'obésité infantile. Mais nous avons peu de données sur les modalités d'allaitement chez les femmes obèses. L'objectif de cette étude a été d'évaluer la durée

de l'allaitement maternel chez les femmes obèses et les facteurs d'arrêt de cet allaitement.

Méthode. – Étude prospective cas-témoins portant sur des femmes obèses (IMC > 30 kg/m² avant la grossesse) ayant accouché au CHU de Poitiers du 1er mars au 31 octobre 2005 et des femmes non obèses ayant accouché à la même période (19 < IMC < 25 kg/m²) appariées pour : l'ethnie, le niveau d'étude, la parité, l'âge, le mode d'allaitement. Le recueil des données sur les modalités de l'allaitement et le poids de l'enfant a été effectué par un questionnaire à la maternité, à 1 et 3 mois.

Résultats. – 1432 femmes ont accouché au CHU de Poitiers sur la période d'étude dont 10 % présentaient une obésité. La proportion d'allaitement maternel était inférieure dans le groupe de femmes obèses (48 % vs 64 %, p < 0,01). 111 femmes obèses ont été incluses dans l'étude et appariées à 111 femmes non obèses. La proportion d'allaitement maternel exclusif était moindre chez les femmes obèses à 1 mois (50 vs 73 %, p < 0,01) et à 3 mois (22 vs 47 %, p < 0,01). Les femmes obèses exprimaient plus de problèmes techniques à l'allaitement en maternité (57 % vs 13 %, p < 0,05) mais aussi à 1 et 3 mois. Des problèmes de pudeur étaient évoqués de façon majoritaire. Les enfants allaités au sein perdaient plus de poids à la maternité si la maman était obèse (-185 vs -130g, p = 0,04) et leur prise de poids à 1 mois était plus faible (+818g vs +1070g, p = 0,005).

Discussion. – Les femmes obèses passent plus tôt à un allaitement mixte ce qui correspond à leur impression de manquer de lait. La perte de poids plus importante des enfants de mères obèses pourrait être due à un retard de lactation. La pudeur est le facteur le plus souvent cité devant les difficultés d'allaitement chez les femmes obèses. Cette étude suggère que l'obésité compromet la mise en œuvre et la poursuite de l'allaitement maternel. Les femmes obèses doivent faire l'objet d'un suivi particulier pour promouvoir l'allaitement maternel.

P085

Référentiels de soins de pédiatrie en maternité

A. Cavalier^a, E. Issert^b, E. Mazurier^c, F. Montoya^c, J. C. Picaud^e, G. P. Groupe des Pédiatres en Languedoc-Roussillo^dL. R.

^aCentre hospitalier du Bassin de Thau, SÈTE, France

^bClinique Saint Roch, Montpellier, France

^cNéonatalogie, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

^dMaternités, Languedoc Roussillon, France

Objectif. – L'organisation des soins en périnatalité, régie par les décrets d'octobre 1998 et précisée par le Plan Périnatalité 2005-2007, prévoit un fonctionnement en réseau, décliné de façon variable selon les régions. Dans ce contexte, le Groupe des Pédiatres en Languedoc-Roussillon engage une action extrêmement concrète d'harmonisation des référentiels de soins de Pédiatrie en Maternité.

Méthodes. – La méthodologie mise en place depuis 2001 permet la participation de nombreux pédiatres, gage d'une appropriation de ces référentiels par les professionnels. Elle repose sur un processus rigoureux de rédaction et de validation, et sur l'utilisation de l'outil informatique pour la rédaction et la diffusion via Internet de ces référentiels.

Résultats. – En Juin 2006, après une première version en 2003, soixante référentiels, présentés en version papier, en CD-ROM et sur le site de la périnatalité <http://www.perinat-lr.org>, sont mis à la disposition des professionnels intervenant auprès des nouveau-nés en maternité (pédiatres, sages-femmes, puéricultrices). Les pédiatres participant à la rédaction de ces référentiels régionaux représentent 43 % des pédiatres exerçant en Maternité. La plupart des établissements de naissance de la région (77 % soit 17/22) sont directement engagés dans la création et la réactualisation de ces protocoles. Tous les établissements de niveau II et III et la moitié des établissements de niveau I ont directement participé à cette élaboration, et, tous niveaux confondus, l'ensemble des maternités publiques (n=10) et la moitié des maternités privées (n= 6/12) sont impliquées.

Conclusion. – La rédaction de ces référentiels de soins mobilise la majorité des maternités du Languedoc-Roussillon et permet la création d'un véritable réseau régional des pédiatres de maternités.

L'utilisation des nouvelles technologies favorise la communication et rend cette collaboration régionale interactive et vivante. Ce travail contribue à l'amé-

lioration de la qualité des soins, par le biais de l'actualisation du niveau de connaissance des professionnels.

P086

Sclérose Tubéreuse de Bourneville à révélation anténatale. À propos d'un cas

S. Blibech^a, A. Ben Salah^a, H. Bouzidi^a, N. Kasdallah^a, S. Yahyaoui^a, F. Wafa^b, H. Haouala^b, M. Doagi^a

^aService de Néonatalogie et Réanimation Néonatale. Hôpital Militaire, Tunis, Tunisie

^bService de cardiologie. Hôpital Militaire, Tunis, Tunisie

Objectif. – La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une neuroectodermose héréditaire à transmission autosomique dominante dont les gènes ont été clonés sur les chromosomes 9 et 16. Elle est rare, son incidence est d'environ 1 sur 10 000 naissances. Le diagnostic anténatal est possible en présence de cas index par l'échographie morphologique orientée. Nous rapportons une nouvelle observation de révélation périnatale par une échographie morphologique de routine.

Patient et méthode. – Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin né le 28/12/2006 qui est admis à la naissance pour l'exploration d'une STB. C'est le premier enfant de parents non consanguins, d'une mère âgée de 25 ans étiquetée épileptique depuis l'âge de 10 ans non explorée et ne portant pas de dyschromies. La STB a été suspectée dès 29 SA sur la présence bifocale cérébrale et cardiaque de nombreuses formations échogènes fortement évocatrices de tubers encéphaliques et de rhabdomyomes cardiaques dont le plus volumineux faisait obstacle à la voie d'éjection aortique. L'enfant est né à 38 SA+2jours, eutrophique par les voies naturelles avec bonne adaptation cardiorespiratoire. L'examen à la naissance a objectivé un souffle systolique aortique. Il n'y avait pas d'anomalies cutanées. Les explorations postnatales ont confirmé la STB par la présence de nombreux rhabdomyomes cardiaques diffus dont le plus volumineux faisait obstacle sur la voie d'éjection aortique avec un gradient de 50mmHg. L'IRM cérébrale a confirmé la présence de nombreux tubers périventriculaires. Le reste du bilan lésionnel n'a pas objectivé d'anomalies. Avec un recul de 34 jours le nourrisson est encore hospitalisé avec un examen cardiaque stable. Les explorations génétique et maternelle sont en cours.

Conclusion. – Les auteurs rappellent les particularités épidémiologiques, génétiques, cliniques avec les nouveaux critères diagnostiques, l'intérêt du diagnostic périnatal, le conseil génétique, les difficultés thérapeutiques à la période néonatale et le pronostic de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

P087

Méga-urètre congénital avec duplicité urétrale de diagnostic anté-natal

H. Bruel^a, M. Menard^a, E. Le Goupil^a, S. Degre^a, D. Eurin^b, V. Layet^a, P. Amusini^a

^aGroupe hospitalier, LeHavre, France

^bCHU, Rouen, France

Nous rapportons l'observation d'un méga-urètre congénital associé à une duplicité urétrale évoqué en période anténatale. C'est le premier enfant de parents sans antécédents. A l'échographie de 22 semaines d'aménorrhée (S.A.) on retrouve un scrotum bifide et une importante « tuméfaction » entre les bourses pouvant correspondre à une verge très augmentée de volume et très large. Afin d'éliminer une ambiguïté sexuelle, un caryotype réalisé par amniocentèse est normal (46 XY) et l'accouchement a lieu à 37 S.A., avec poids de 3.1 kg. L'examen clinique retrouve la verge anormale longue de 6 cm avec absence de corps caverneux palpables ; les bourses sont d'aspect en châle. L'enfant urine gouttes à gouttes et il est repéré un orifice urétral périnéal par lequel s'effectuent des mictions en jet. Le diagnostic clinique évoqué est un méga-urètre congénital. L'enfant est mis sous prophylaxie antibiotique. L'échographie rénale dans la première semaine de vie ne montre pas de dilatation urétérale ou pyélique. Secondairement une opacification par voie sus pubienne retrouve un reflux vésico-rénal bilatéral de grade II associé à une duplication urétrale avec un trajet périnéal (urètre principal) et un trajet en chicane d'un urètre très fin se continuant dans le méga-urètre. L'enfant ne présente pas d'infection urinaire et est opéré à quatre mois. Une uréthroplastie type Duplay est réalisée en un temps après anastomose de l'urètre périnéale avec la partie proximale du méga-urètre.

L'évolution post opératoire immédiate est satisfaisante avec une verge ayant repris un calibre satisfaisant mais sans modification de sa longueur.

Le méga-urètre congénital a été décrit par Nesbitt en 1955. Depuis une cinquantaine de cas ont été publiés. Il n'est pas retrouvé de diagnostic anténatal. Il s'agit d'une malformation à un stade précoce embryologique de la formation des tissus érectiles. Ces malformations peuvent être graves et létales du fait de l'association à un syndrome de Potter, Prune-Belly ou V.A.C.T.E.R.L. La correction est de plus en plus réalisée en période néonatale notamment pour lever l'obstruction fonctionnelle. L'association avec un orifice périnéal et cette duplicité urétrale ne semble pas non plus avoir été décrite. Le pronostic fonctionnel du fait de l'agénésie des corps caverneux est mauvais.

P088

Évaluation des conditions d'intubations en salle de naissance : étude monocentrique

C. Cognet, A. Picantin, V. Laudenbach S. Marret, S. Radi
CHU, Rouen, France

Objectif. – L'intubation trachéale (IT) en salle de naissance (SdN) est une procédure qui constitue un stimulus nociceptif. La littérature sur les conditions techniques de l'IT et l'intérêt éventuel d'une sédation systématique en SdN - prenant en compte le risque d'effet indésirable - est pauvre.

Matériel et méthodes. – 62 nouveau-nés (NN) ont été inclus sur 11 mois. Aucun sédatif n'était directement administré au NN. Chaque IT donnait lieu au remplissage d'une fiche. Les paramètres suivants étaient relevés : 1) quantitatifs : terme, poids, nombre de tentatives, délai entre 1ère tentative et mise en place certaine de la sonde, délai induction-extraction en cas d'anesthésie générale maternelle et 2) qualitatifs : spécialité et niveau d'expérience, qualité des conditions d'IT, drogues administrées à la mère, pathologie justifiant l'IT, existence d'une anoxie périnatale, avis sur la possibilité d'une sédation a posteriori.

Résultats. – 57 fiches ont été exploitées. 77 % des NN étaient âgés de moins de 33 SA ; 15,8 % de 39 SA et plus. Le motif d'IT était une détresse respiratoire (DR) dans 73,7 % des cas et une anoxie périnatale dans 15,8 % des cas. L'IT a été réalisée par un interne dans 77,2 % des cas (dont 45,6 % 1er-2ème semestre), avec un taux de réussite de 50 %. Le délai d'IT est en moyenne de 3min56s?1min50s. Les conditions d'IT ont été jugées bonnes à moyennes dans 91,2 % des cas. Le praticien a jugé qu'une sédation aurait été utile et possible dans 26 % des cas (15/57).

Conclusion. – Dans cette étude, la majorité des IT en SdN est liée à une DR d'aggravation progressive. Le délai moyen d'IT est long. Pourtant, les praticiens ne jugent possible et utile de sédatif l'enfant que dans 1 cas sur 4. Une meilleure connaissance des drogues et voies d'administration aurait sans doute modifié ce résultat. L'amélioration des conditions d'IT ne semble pas un argument en faveur d'une sédation systématique. Les internes bénéficient d'une formation en SdN, mais notre étude n'a pas permis de quantifier l'évolution de leurs acquisitions.

P089

Facteurs de risque de l'asphyxie périnatale

H. Boumaraf^a, A. Nezzal^a, A. Laraba^b

^aCHU, Constantine, Algérie

^bCHU BabElOued, Alger, Algérie

Objectifs. – identifier les principaux facteurs de risque de l'asphyxie périnatale (AP) en structure de santé à Constantine.

Matériel et méthodes. – nous avons réalisé une étude Cas-Témoins sur les naissances vivantes qui ont eu lieu les deux maternités universitaires de Constantine sur une période d'un an (année 2000). Une fiche d'enquête correspondant à un questionnaire de 132 variables a été élaborée pour la collecte des données. Elle comporte les caractéristiques des parents et des nouveau-nés pendant la période de l'enquête. Le recueil de l'information est fait 1jour par semaine avec enregistrement de tous les cas et témoins. Devant l'impossibilité de pratiquer les gaz du sang, le diagnostic de l'AP est un diagnostic clinique. L'identification des facteurs de risque a été réalisée à partir d'analyses bivariées et multivariées. Les logiciels BMDP et EpiInfo ont été utilisés pour le traitement de l'information.

Résultats. – L'analyse a porté sur 1474 naissances vivantes dont 151 cas et 1323 témoins. En analyse bivariée, les facteurs de risque de l'AP sont représentés essentiellement par le mode d'accouchement non spontané (utilisation d'ocytociques ou de forceps, pratique de manœuvres obstétricales ou de césarienne) et l'âge gestationnel. A moindre degré, un lien est noté avec le niveau d'instruction de la mère, l'absence de contraception, la primigestité et la présentation non céphalique. En analyse multivariée, après ajustement sur l'ensemble des facteurs, l'AP reste liée très significativement aux modalités d'accouchement non spontané et l'âge gestationnel inférieur à 35 SA, suivis de l'absence de contraception et du niveau d'études de la mère ($p < 0,05$).

En conclusion, l'AP reste liée essentiellement aux problèmes se produisant durant le travail et l'accouchement. Cette complication aurait pu être évitée dans la majorité des cas par une surveillance particulière lors de l'accouchement. Pour cela, les salles de naissances doivent être équipées de moyens obstétricaux pour la détection précoce de la souffrance fœtale. Cette mesure préventive sera parmi nos recommandations.

P090

Mort foetale avant travail dans le sud de la Réunion

P. Gérardin^a, A. Fianu^b, J. Perrau^b, H. Randrianaivo^a, M. Heisert^a, P. Y. Robillard^a
^aGroupe Hospitalier Sud - Réunion, St-Pierre, Réunion
^bCIC-EC de la Réunion, INSERM, St-Pierre, Réunion

Dans le sud de la Réunion, la mort fœtale avant travail (MFAT) explique plus de la moitié d'une mortalité périnatale encore élevée.

Objectifs. – Identifier les causes et rechercher les facteurs de risque des MFAT survenues dans le Sud - Réunion entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2005.

Population et méthodes. – Les causes de MFAT ont été recherchées pour les grossesses singletons par la méthode PSANZ-PDC*. Pour identifier les facteurs de risque et préciser leur contribution à la MFAT, nous avons réalisé une enquête cas - témoins dans le registre du Groupe Hospitalier Sud - Réunion. Pour chacun des 204 cas de MFAT colligés, 6 grossesses singletons ont été choisies comme témoins dans une population de 19488 parturientes. Les incidences cumulées de chaque groupe étiologique de MFAT ont été déterminées sur la totalité des naissances singletons du Sud - Réunion. Les Odds ratios ajustés des facteurs de risque ont été recherchés par régression logistique. Les fractions étiologiques (FE) ont été mesurées pour les facteurs causaux.

Résultats. – L'infection périnatale avec 57 cas et une incidence de 2% était la principale cause de MFAT. Les MFAT inexpliquées représentaient 9,3 % de l'ensemble. Dans un modèle ajusté sur 15 covariables dont l'âge, l'origine, le niveau d'étude, la situation matrimoniale et la parité des femmes, les deux principaux facteurs de risque étaient les soins prénataux insuffisants (OR : 3,6 ; IC95 % 2,2 - 6,0 ; FE 42,5 %) et l'hypotrophie (OR : 2,2 ; IC95 % 1,7 - 2,8 ; FE 25,6 %). Les autres facteurs significatifs étaient un antécédent de décès périnatal, un diabète préexistant, une hypertension gravidique, enfin la nulliparité. Pris ensemble, ces facteurs expliquaient 70 % de la MFAT.

Conclusion. – Un meilleur dépistage des infections et de l'hypotrophie ainsi qu'un meilleur suivi des grossesses dans les groupes à risque permettront peut-être de réduire la mortalité périnatale dans notre région.

* Chan A, King JF, Flenady V, Haslam RH, Tudehope DI. Classification of perinatal deaths : development of the Australian and New Zealand classifications. *J Paediatr Child Health* 2004 ; 40 : 340-7.

P091

Place des soins palliatifs en cas de refus d'interruption médicale de grossesse (IMG)

S. Parat, P. De Dreuzy, S. Oucherif, A. Yamgnane, Y. Dumez, P. Hubert
Necker enfants malades, Paris, France

En cas de pathologie fœtale incurable ou à l'origine d'un handicap sévère, un nombre croissant de couples ne souhaite pas d'IMG. Ces choix créent des situations nouvelles pour les équipes soignantes, qui s'efforcent de proposer des modalités de prise en charge et d'accompagnement qui respectent le décision des parents.

Objectif. – décrire l'évolution des grossesses pour lesquelles les couples ont souhaité une prise en charge palliative respectant l'histoire naturelle de la mala-

die de leur enfant, le devenir des nouveau-nés et leur prise en charge. Sujets : 69 grossesses suivies entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2006, qui auraient pu justifier une IMG si les parents en avaient été demandeurs.

Résultats. – 25/69 couples (36,2 %) ont opté pour la poursuite de la grossesse associée à une prise en charge palliative de leur enfant. Leur projet n'a pu être mené à bien dans 3/25 cas en raison d'une mort fœtale in utero. 15/23 enfants nés vivants (1 paire de jumeaux) sont décédés en salle de naissance : médiane de survie : 20 mn ; extrêmes : 1 mn à 8h. La principale cause du décès était une hypoplasie pulmonaire (7), un immobilisme fœtal (2), un syndrome polymalformatif (1), une anasarque (2), une cardiopathie, un lymphangiome cervical obstructif. Dans 3 cas, les nouveau-nés ont été intubés pour quelques heures, afin d'emporter la conviction parentale de la gravité du pronostic [immobilisme (2), syndrome polymalformatif (1)]. 8 enfants ont vécu entre 2 et 45 jours (médiane : 5,5 jours), dont 6 hypoplasie du ventricule gauche et 1 cardiomyopathie sévère et sont décédés en cardiologie, dans 1 cas après un retour temporaire au domicile.

Conclusion. – 36 % des couples qui refusent une IMG se dirigent vers une prise en charge palliative de leur enfant. La prise en charge de ces nouveau-nés est particulière par plusieurs aspects, notamment : un temps très réduit entre la naissance et la mort de l'enfant, la nécessité d'un temps de confirmation diagnostique pour certains parents qui amène à des actes discordants avec l'intérêt de l'enfant (intubation de quelques heures) et l'absence de structure adaptée. Certaines pathologies graves, en particulier cardiaques, ne sont pas toujours létales à court terme. Le discours tenu aux parents en antenatal doit en tenir compte.

P092

De la prise en charge active aux soins palliatifs en cas de refus d'interruption médicale de grossesse (IMG)

P. De Dreuzy, A. Yamgnane, L. Alvarez, S. Parat, S. Oucherif, Y. Dumez, P. Hubert
Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

En cas de pathologie fœtale incurable ou à l'origine d'un handicap sévère, un nombre croissant de couples ne souhaite pas d'IMG. Ces choix créent des situations nouvelles pour les équipes soignantes, qui s'efforcent d'adapter les modalités de prise en charge à la décision des parents et à l'intérêt de l'enfant.

Objectif. – Décrire l'évolution des grossesses pour lesquelles les couples demandent une prise en charge active, le devenir des nouveau-nés. Sujets : 69 grossesses suivies entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2006 qui auraient pu justifier d'une IMG si les parents en avaient été demandeurs.

Résultats. – 44 /69 couples (63,8 %) ont préféré poursuivre la grossesse avec une demande de prise en charge active de leur enfant. Il s'agissait de 26 cardiopathies (14 complexes et 12 hypoplasie du VG), 7 anomalies de fermeture du tube neural, 4 trisomies 21 compliquées de cardiopathie, 3 syndromes polymalformatifs, 2 extrophies vésicales, 1 agénésie rénale bilatérale et 1 hydrocéphalie. 3 enfants sont morts in utero, 41 sont nés vivants. 14/41 (11 cardiopathies) sont décédés en période néonatale : médiane de survie : 5,6 jours ; extrêmes 1h à 21j. 27 enfants (26 % anomalies neurologiques) ont été transférés dans différents services de pédiatrie spécialisés pour bénéficier d'une haute technicité dans un contexte de handicap sévère.

Conclusion. – La majorité des parents qui ne souhaitent pas d'IMG s'engagent dans une prise en charge maximale ; celle-ci est indissociable d'un ajustement régulier, au cas par cas, entre soignants et parents du projet de vie de l'enfant. Ces situations de plus en plus fréquentes imposent un suivi prospectif des enfants, une évaluation de leur qualité de vie, de leur devenir (espérance de vie, retour au domicile ou placement en institution) et du vécu familial. Une équipe pluridisciplinaire formée et soutenue est indispensable au suivi global de ces enfants et de leurs familles dès la période antenatale.

P093

Facteurs anténataux et pronostic néonatal dans la hernie de coupole diaphragmatique isolée

V. Datin-Dorriere^a, E. Walter-Nicollet^b, P. Taupin^a, S. Parat^a, A. Benachi^b, P. Sonigo^a, P. Hubert^a, D. Mitanchez^b

^aHôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

^bHôpital Armand Trousseau, Paris, France

Introduction. – Analyse des paramètres anténataux recueillis dans un centre de médecine fœtale pour l'évaluation de la survie néonatale des patients porteurs de hernie de coupole diaphragmatique (HCD) isolée.

Matériel et méthodes. – Étude rétrospective des 79 patients avec HCD isolée diagnostiqués en anténatal et pris en charge de janvier 2000 à novembre 2005. Les critères prénataux suivants relevés prospectivement ont été étudiés rétrospectivement : l'âge au diagnostic, le côté de la hernie, la position de l'estomac et du foie pour les HCD gauche, le rapport ventricule gauche/ventricule droit (VG/VD), le rapport de la surface pulmonaire et du périmètre crânien (LHR) et le rapport du volume pulmonaire observé/le volume pulmonaire attendu pour le terme mesuré en IRM (Vo/Va). La prise en charge postnatale consistait en une ventilation par oscillation à haute fréquence précoce et un recours au monoxyde d'azote en cas d'hypertension artérielle pulmonaire. L'oxygénation extracorporelle (ECMO) n'était pas utilisée. La cure chirurgicale n'était réalisée qu'après stabilisation respiratoire et hémodynamique.

Résultats. – Il y avait 13 HCD droite (16.5 %) et 66 HCD gauche (83.5 %). Le taux de survie postnatal dans notre série est de 63,3 % à 1 mois et reste stable ensuite. Aucune des HCD gauche avec l'estomac intra-abdominal n'est décédée. La mortalité néonatale était corrélée avec le côté de la hernie (RR=0.36, IC 95 % (0.16-0.82)), l'ascension du foie (RR=3.14, IC 95 % (1.33-7.40)), le LHR (RR=0.36, IC 95 % (0.17-0.77)) et le rapport Vo/Va (RR=0.53, IC 95 % (0.37-0.74)). Pour les HCD gauche, le LHR et le rapport Vo/Va étaient les deux facteurs qui restaient corrélés à la mortalité après analyse multivariée (RR ajusté =0.43, IC 95 % (0.19-0.94) et 0.41, IC 95 % (0.19-0.85)).

Conclusion. – Aucun critère anténatal relevé dans cette étude ne permet d'établir un pronostic néonatal individuel en terme de survie. Ces critères permettraient de stratifier les populations de nouveau-nés porteurs de HCD isolées en fonction de la gravité de l'atteinte pulmonaire. Cela permettrait de comparer les stratégies thérapeutiques utilisées dans les différents centres en ajustant les données à la gravité des populations étudiées.

P094

Incubation du moyen de transport chez les grands prématurés « outborns »

P. Tourneux^a, L. Ghyselen^a, C. Deguines^a, C. Goissen^a, L. Dégrugilliers^b, S. Delanaud^b, C. Ammirati^a, G. Krim^a

^aCHU, Amiens, France

^bDMAG INERIS EA3901, Amiens, France

Introduction. – Les prématurés < 33 SA nés en dehors d'une structure de niveau 3 («outborn») ont un risque accru de mortalité et de morbidité. Leur transport est organisé par le SAMU, avec la mise en place depuis quelques années de transports pédiatriques régionaux. Le choix du vecteur est propre à chaque réseau. En Picardie, après régulation au SAMU en partenariat avec la réanimation néonatale, les prématurés situés à distance du seul niveau 3 sont transportés en priorité en hélicoptère, et à défaut (indisponibilité de l'appareil, mauvaises conditions météorologiques...) en ambulance de réanimation. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'influence du vecteur sur les délais de transport, de prise en charge et l'impact chez les nouveau-nés prématurés de moins de 33SA.

Matériel et méthode. – Étude rétrospective monocentrique, de 2000 à 2005. Soixante-dix-sept dossiers ont été sélectionnés, 16 ont été exclus (15 vecteurs non précisés et 1 dossier manquant).

Résultats. – 33 nouveau-nés ont été transportés par Hélicoptère contre 28 par ambulance. Concernant les données cliniques avant transport il n'y avait pas de différence significative concernant le terme, le poids de naissance, le score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes, les délais d'intubation et d'administration du surfactant. Les délais de transport sont présentés dans le tableau 1. Concernant l'évolution des nouveau-nés, il n'y avait pas de différence significative pour les durées de ventilation mécanique, d'oxygénodépendance et d'hospitalisation. Le taux de mortalité n'était pas significativement différent. Aucun incident ou décès ne sont survenus pendant le transport.

Conclusion. – Nous observons un temps total de transport plus court pour le transport hélicoptère. Le choix de l'hélicoptère n'avait pas d'influence sur la mortalité et la morbidité. Ce vecteur pourrait être proposé pour diminuer le temps d'indisponibilité de l'équipe et rapprocher plus rapidement le nouveau-né d'un niveau 3.

P095

Vibrations et type matelas au cours d'un transport néonatal

L. Ghyselen^a, P. Tourneux^a, L. Dégrugilliers^b, S. Delanaud^b, C. Jeanpetit^a, G. Krim^a, C. Ammirati^a

^aCHU, Amiens, France

^bDMAG INERIS EA 3901, Amiens, France

Objectif. – Cette étude a pour objectif d'évaluer le niveau de vibrations auxquelles les enfants prématurés sont exposés et de comparer différents types de matelas de transport dans des conditions d'utilisation réelles.

Matériels et méthodes. – Quatre types de matelas de transport ont été testés dans un incubateur Médipréma NITE au cours d'un transfert extra urbain par voie routière dans des conditions standardisées. Les instruments de mesure, pour quantifier les vibrations, sont un analyseur SVAN948 (Svantek®) associé à deux accéléromètres dont un triaxial et un monoaxial. Le capteur de référence a été placé au niveau du support de l'incubateur dans la direction X. Un mannequin lesté simulant un prématuré de 1,7 Kg est disposé sur les matelas en conditions réelles de transport.

Résultats. – Les mesures ont été obtenues au cours de trajets de 11,5 Km à une vitesse de 90 Km/h. Les accélérations (référence) mesurées sur le support de l'incubateur sont de $0,478 \pm 0,011 \text{ m.s}^{-2}$ (coefficient de variation de 2,3 %). Ceci indique une faible variabilité des conditions de mesure. Les calculs d'accélération équivalente pondérée Av en considérant la sensibilité du corps aux vibrations en fonction de leur fréquence (pondération Wd telle que décrite dans la norme ISO2631-1).

Les vibrations les plus faibles sont obtenues avec le matelas d'origine. D'après la norme ISO2631-1, un tel niveau d'amplitude (Av) peut être considéré comme « assez inconfortable ». Si l'on compare l'effet de chaque matelas ainsi que leurs associations, on constate que la solution la plus défavorable concerne l'association du matelas gel neuf et coquille tandis que les amplitudes les plus faibles sont obtenues avec le matelas d'origine de l'incubateur.

Conclusion. – En pratique, l'utilisation de matelas en gel amplifie les phénomènes vibratoires (14 %). Au cours d'un transport extra urbain, le matelas d'origine ou coquille semble plus adapté. Cependant quelque soit le matelas utilisé, les niveaux vibratoires observés restent considérés comme «assez inconfortables».

P096

Adéquation de l'antibiothérapie probabiliste dans les bactériémies nosocomiales néonatales

F. Louillet, D. Pinquier, M.P. Tavolacci, T. Blanc, S. Marret, V. Laudénbach
CHU Charles Nicolle, Rouen, France

Objectif. – Le traitement probabiliste des infections nosocomiales néonatales ne fait pas l'objet d'un consensus. Il est à l'origine de très nombreuses prescriptions d'antibiothérapie à large spectre en pédiatrie. C'est un facteur de risque d'émergence de bactéries multi-résistantes. Nous avons évalué l'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste dans les bactériémies nosocomiales.

Matériel et méthodes. – C'est une étude rétrospective, monocentrique, menée entre 2004 et 2006. Pendant 3 ans, nous avons répertorié toutes les antibiothérapies concernant les bactériémies nosocomiales néonatales. Nous avons mesuré l'adéquation de l'antibiothérapie au germe et à son antibiogramme. Nous avons évalué l'intérêt de la colonisation du nouveau-né la semaine précédant l'infection pour adapter le spectre de l'antibiothérapie probabiliste. La surveillance de la colonisation dans les trois semaines suivant l'antibiothérapie permettait de rechercher l'émergence de germes multi-résistants.

Résultats. – Nous avons répertorié 73 épisodes de bactériémies nosocomiales chez 61 nouveaux-nés. Les SCN représentaient 60 % des bactériémies et sont majoritairement méticilline-résistants. On note 3 cas de choc septique à staphylocoque coagulase négative dont 2 ont entraîné le décès. Les SA sont tous sensibles à la vancomycine. L'antibiothérapie probabiliste était exactement adaptée au germe dans 16 % des cas. Dans la majorité des cas, on traitait par excès. On note un cas d'inadéquation du traitement par défaut pour une bactériémie à E.coli BLSE ayant entraîné le décès. L'adéquation du germe à la colonisation est faible (55 %) et fait courir le risque d'un traitement inadapté des infections à bacille gram négatif.

Conclusion. – La colonisation ne paraît pas être un élément discriminant pertinent. Il paraît difficile de remettre en cause l'usage probabiliste de la vancomycine en première intention. Il est nécessaire d'élaborer des consensus en matière d'antibiothérapie probabiliste des infections nosocomiales néonatales.

P097

Infection bactérienne néonatale précoce dans le sud de la Réunion

P. Gérardin^a, A. Fianu^b, G. Choker^a, G. Carbonnier^a, M. Heisert^a, P. Y. Robillard^a

^aGroupe Hospitalier Sud - Réunion, St-Pierre, Réunion

^bCIC-EC de la Réunion, Inserm, St-Pierre, Réunion

Objectifs. – Décrire l'incidence de l'infection bactérienne néonatale précoce (IBNP) dans le sud de la Réunion ; étudier l'application des critères de l'ANAES.

Patients et méthodes. – Analyse des données consécutives, recueillies entre le 1/1/2001 et le 31/12/2004 pour toutes les naissances vivantes du Groupe Hospitalier Sud-Réunion. Définition de IBNP selon les critères ANAES 2002.

Résultats. – Parmi 16071 nouveau-nés (sur les 21231 naissances vivantes dans le Sud-Réunion), 437 (2,7 %) ont présenté une IBNP certaine ou probable, soit une incidence cumulée régionale légèrement supérieure à 20‰ (IC95 % 18 – 23‰). Sur ces 437 IBNP, le streptocoque du groupe B (SGB) était le premier germe identifié, présent 308 fois (70,4 %), devant les entérobactéries (n=77, 10,6 %) au premier rang desquelles *Escherichia coli* (n=56). L'application des critères ANAES a permis d'identifier 380 IBNP sur les 437 diagnostiquées, soit une sensibilité de 87 % et une spécificité de 26 %. Parmi 7015 nouveau-nés de mère pour lequel le résultat du dépistage était renseigné, les critères significatifs en régression logistique étaient un prélèvement vaginal positif à SGB (OR 4,2 ; IC95 % 3,3-5,4), une prématurité spontanée inférieure à 35 SA (OR 5,7 ; IC95 % 3,7-8,7), une ouverture de la poche des eaux supérieure ou égale à 18 heures (OR 2,1 ; IC95 % 1,4-3,0), une fièvre maternelle supérieure ou égale à 37,8°C (OR 3,2 ; IC95 % 2,3-4,5), une tachycardie fœtale supérieure ou égale à 160 ppm (OR 2,7 ; IC95 % 1,8-4,0), enfin un liquide amniotique teinté (OR 1,6 ; IC95 % 1,2-2,1), méconial (OR 3,0 ; IC95 % 2,1-4,5) ou fétide (OR 14,8 ; IC95 % 4,2-51,8).

Conclusion. – Dans le sud de la Réunion, l'incidence des IBNP est le double de celle enregistrée en métropole ; les critères de l'ANAES manquent de sensibilité.

P098

Infection materno-fœtale à *Gardnerella vaginalis*, mode de contamination

L. Guerrini, L. Desbouchages, K. D. Destot-Vong, C. Boithias, A. E. Mas, M. Guibert, P. Boileau

Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France

Objectifs. – *Gardnerella vaginalis* (GV) est un petit bacille à Gram variable. C'est un hôte normal de la flore vaginale chez 30 % des femmes, responsable de vaginose bactérienne dans laquelle il est associé aux mycoplasmes uro-génitaux et aux bactéries anaérobies. De très rares cas d'infections materno-fœtales (IMF) ont été rapportés. L'hypothèse d'une contamination par l'exposition à la flore maternelle vaginale lors du passage dans la filière génitale a été proposée sans être démontrée.

Patients et méthodes. – S est née au terme de 33 SA d'une grossesse bichoriale biamnionotique marquée par une menace d'accouchement prématuré (MAP) à 29 SA. Lors de cette hospitalisation, le prélèvement vaginal montrait la présence de petits bacilles à Gram + et -. Une nouvelle hospitalisation à 33SA pour MAP sans rupture de la poche des eaux mais avec un échappement à la tocolyse va justifier une césarienne. S est la première jumelle, elle pesait 1890g et a été placée en pression positive continue en salle de naissance pour une détresse respiratoire transitoire. I le deuxième jumeau pesait 1780 g, son évolution postnatale immédiate a été simple. Une bi-antibiothérapie (amoxicilline et amikacine) pour suspicion d'IMF a été instaurée en néonatalogie.

Résultats principaux : Les cultures des prélèvements bactériologiques de naissance (liquide gastrique, oreille et anus) de I étaient négatives et l'antibiothérapie a été arrêtée à J2. En revanche, celles de S ainsi que l'hémoculture étaient positives à GV. L'examen clinique de S a toujours été normal. Dès J1, S avait une augmentation de la CRP, avec un maximum de 108 mg/l à J4 et une hyperleucocytose à 25900/mm³. La ponction lombaire effectuée à J4 était nor-

male. Le diagnostic retenu a été celui d'une IMF à GV et un traitement par céfotaxime a été maintenu pendant 10 jours. L'examen histologique du placenta a montré une chorioamnionite.

Conclusions. – Nous décrivons un cas d'IMF à *Gardnerella vaginalis* lié à une contamination anténatale chez un seul des nouveau-nés issus d'une grossesse gémellaire. L'hypothèse d'une contamination par voie ascendante avec chorioamnionite est confirmée par la positivité des cultures des prélèvements bactériologiques de naissance, la bactériémie de l'enfant et les résultats de l'examen histologique du placenta.

P099

Impact de l'antibiothérapie sur l'implantation de la microflore intestinale chez le prématuré

N. Fontaine

Faculté de Médecine, Amiens, France

Objectifs. – Évaluer la colonisation microbienne intestinale chez des prématurés hospitalisés selon qu'une antibiothérapie est administrée ou non.

Matériels et méthodes. – 36 prélèvements de selles provenant de 27 prématurés hospitalisés au CHU d'Amiens ont été analysés. L'ensemencement des dilutions appropriées a été réalisé sur milieux sélectifs et non sélectifs incubés en aérobiose et anaérobiose pour l'étude qualitative et quantitative de la microflore. Les résultats obtenus sont comparés à l'aide du test exact de Fisher pour les enfants ayant reçu (groupe 1) ou non (groupe 2) des antibiotiques.

Résultats et discussion. – Le portage de germes aérobies tels que les staphylocoques à coagulase négative et les entérocoques n'était pas influencé par l'antibiothérapie (respectivement 92,3 % vs. 69,6 % et 30,8 % vs. 34,8 %). En revanche, le portage des streptocoques et des entérobactéries était significativement plus élevé chez les enfants ne recevant pas d'antibiotique (respectivement 69,6 % vs. 30,8 %, p=0,038 et 78,3 % vs. 30,8 %, p=0,011 au seuil de 5 %). Les entérobactéries identifiées appartenaient en majorité aux espèces *Klebsiella oxytoca* (Ko) et *Enterobacter cloacae* (Ec) mais seuls les Ec étaient plus fréquemment retrouvés de façon significative chez les enfants n'ayant pas reçu d'antibiotique (39,1 % vs. 0 %, p=0,01). Notre étude révèle également un faible taux d'isolement d'*Escherichia coli* (7,4 %) et une colonisation intestinale fréquente par des souches de *Lactococcus lactis lactis* (Lcll) surtout chez les enfants ne recevant pas d'antibiotique (69,6 % vs. 23,1 %, p=0,014). L'électrophorèse en champ pulsé des souches de Lcll a mis en évidence 2 pulstypes pour le groupe 1 et 4 pour le groupe 2 réfutant une possible diffusion d'un clone secondairement à l'antibiothérapie. La flore anaérobie stricte isolée par culture était pauvre et les bifidobactéries n'ont jamais été isolées mais leur recherche par PCR multiplexe a mis en évidence un portage des espèces *Bifidobacterium bifidum* et/ou *Bifidobacterium breve* chez 81 % des enfants.

Conclusion. – Hormis une fréquence de portage accrue des entérobactéries et des Lcll chez les enfants ne recevant pas de traitement antibiotique, aucune autre différence significative dans la composition de la microflore n'a été relevée.

P100

Infection néonatale à entérovirus, à propos de 2 observations

C. Follet-Bouhamed, B. Bertheaud-Zboril, S. Bigot, A. Favreau, C. Lionnet, J. Poinot, S. Thionois, E. Saliba

CHU, Tours, France

Nous rapportons les observations de deux nouveau-nés, nés en 2006 au CHU de Tours et ayant eu une infection à entérovirus.

La 1ère observation concerne un enfant né à terme, hospitalisé initialement pour hypotrophie. Son évolution est marquée par une aggravation clinique brutale au 7ème jour de vie, avec une fièvre, des troubles digestifs, et des troubles neurologiques. Un traitement antibiotique est débuté, l'évolution se fait progressivement vers l'amélioration en une semaine. On met en évidence par polymérisation en chaîne (PCR) un entérovirus dans le liquide céphalorachidien (LCR) et dans les selles.

La seconde observation est celle d'un nouveau-né à terme, hospitalisé à 36 heures de vie pour fièvre et geignements. Un traitement par antibiotiques et antiviral (aciclovir) est débuté. L'évolution clinique est rapidement favorable.

Le diagnostic d'infection à entérovirus est posé secondairement par PCR positive à entérovirus dans le LCR.

L'infection à entérovirus est l'infection virale la plus fréquente en période néonatale. Son incidence est probablement sous estimée. Le diagnostic doit être évoqué devant un syndrome infectieux atypique chez le nouveau-né. Le diagnostic peut être confirmé rapidement avec mise en évidence du virus par PCR dans le LCR ou d'autres prélèvements biologiques. Ce diagnostic peut permettre d'infirmer une infection bactérienne ou herpétique et d'optimiser la prise en charge : d'une part limiter la diffusion de l'infection dans un service, et d'autre part organiser la surveillance de l'enfant qui pourrait secondairement développer une myocardite.

P101

EEG du prématuré : entre 28 et 32 semaines d'âge gestationnel, les « delta brush » de la région centrale peuvent être déclenchés par les mouvements spontanés

M. Milh^a, A. Kaminska^b, C. Huon^b, A. Lapillonne^b, Y. Ben-Ari^c, R. Khazipov^c

^aHopital Timone Enfants et INSERM U29 / INMED, Marseille, France

^bGroupe hospitalier Cochin Saint Vincent de Paul, Paris, France

^cINSERM U 29 / INMED, Marseille, France

Les delta-brush sont des patrons d'activité physiologiques enregistrés en électroencéphalographie (EEG) spécifiquement observés chez les nouveau-nés prématurés : ils sont constitués d'ondes lentes (0.2-2 Hertz) de grande amplitude, surchargées de rythmes rapides (8-25 Hertz). Leur présence à une valeur pronostique reconnue.

Notre objectif était d'étudier les mécanismes de genèse des ces activités cérébrales spécifiques du cerveau en développement.

Nous avons récemment montré que chez l'animal immature, les delta-brush du cortex somatosensoriel étaient déclenchés par les stimulations reçues par le corps. Nous avons émis l'hypothèse que les stimuli sensitifs pouvaient participer à la formation des cartes corticales somatosensorielles en déclenchant des bouffées d'activité corticale.

Nous avons donc étudiés de façon concomitante l'EEG et les mouvements spontanés de 13 nouveau-nés prématurés sans risque neurologique dont l'évolution a été normale. Les delta-brush étaient détectés de manière automatique et les mouvements spontanés enregistrés grâce à 4 détecteurs piézo-électriques situés aux membres, et à une vidéo.

Nous montrons que les mouvements spontanés des nouveau-nés prématurés déclenchent les delta-brush de la région centrale, de manière somatotopique : les mouvements des mains les déclenchent au niveau du cortex central latéral controlatéral, les mouvements des pieds au niveau du cortex central médial. La stimulation tactile douce des nouveau-nés déclenche également les delta-brush de la région centrale de manière somatotopique.

Ainsi, au cours du troisième trimestre de gestation chez l'Homme, les mouvements spontanés (qui sont d'origine sous-corticale) déclenchent les principales activités de réseau du cortex central de façon somatotopique via l'activation des voies ascendantes sensitives superficielles et profondes. In utero, en l'absence d'informations sensitives élaborées provenant du monde extérieur, les mouvements spontanés constituent probablement la principale source d'information sensitive au cortex central.

Nous proposons que ce mécanisme précoce d'« auto-stimulation » du cortex central par les mouvements spontanés participe à la formation des cartes somatotopiques du cortex, au cours de la période critique de développement de celui-ci.

P102

L'imagerie dans l'encéphalopathie hypoxique ischémique

C. Corpodean^a, G. Zaharie^a, S. Andreica^a, M. Marc^b, B. Simionescu^b

^aClinique de Gynecologie nr. 1, Cluj Napoca, Roumanie

^bHôpital d'Enfants, Cluj Napoca, Roumanie

Objectif. – Le but du travail est de mettre en évidence le rôle et l'importance de l'imagerie dans le diagnostic de l'EHI, ainsi que pour le pronostic neurologique tardif.

Patients et methode : Dans cet article sont présentes du point de vue de l'imagerie 4 cas avec EHI hospitalisés dans le Secteur de Néonatalogie de la Clinique de Obstétrique Gynécologie Nr. 1 de Cluj- Napoca, Roumanie entre janvier 2004 et juin 2006. Les patients ont été suivis ultérieurement dans les services de pédiatrie et neurologie infantile.

Les patients qui font l'objet de ce travail ont tous bénéficié de l'ETF et CT ou/et IRM cérébrale.

Résumé. – L'encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) représente une cause importante de mortalité et morbidité néonatale au long terme. EHI consiste en différents degrés de dysfonction neurologique liée à la hypoxie qui influence le développement neurologique de l'enfant. Le diagnostic de EHI est principalement clinique. Les trois stades de gravité (légère, moyenne, et sévère) sont définis selon la stadialisation Sarnat & Sarnat.

L'imagerie : l'échographie transfontanelle (ETF), le scanner (CT) cérébrale, et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont des moyennes parmi lesquels on peut préciser le type des lésions, l'extension et la localisation au niveau cérébral de l'atteinte hypoxique ischémique.

Nous avons établi des corellations entre le tableau clinique et l'aspect imagistique et nous avons discute le pronostic concernant l'évolution du point de vue neurologique des patients.

Conclusions. –

1. Dans les tous les 4 cas de EHI nous avons trouve une corellation entre l'examen neurologique réalise a l'âge de 2 semaines et les aspects des lésions trouvées par ETF et CT ou/ et par IRM cérébral.

2. L'imagerie réalisée en dynamique est nécessaire pour le suivi des lésions cérébrales et pour donner un pronostic concernant le developpement neurologique tardif.

P103

Aspects échocardiographiques dans l'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né

A. G. Dimitriu, M. Stamatina, C. Jitareanu, R. Iliescu, L. Pavel

Université de Médecine et Pharmacie, Iasi, Roumanie

Objectifs. – Mettre en évidence des principaux aspects échocardiographiques chez le nouveau-né avec l'hypertension pulmonaire persistante (PPHN) et de l'utilité de l'échocardiographie pour le diagnostique et la surveillance de la maladie.

Matériel et méthode. – Patients : 24 nouveaux-nés (âgés 0 - 8 jours) avec PPHN. Chez les patient ils ont été analysé : l'anamnèse pour les causes inducteurs ; l'examen cliniques, la pression artérielle de l'oxygène(PaO₂), l'ECG, Rx cardiothoracique, l'échocardiographie Doppler. L'échocardiographie a été répété après 5-7 jours chez tous les patients. Résultats. Les causes principales de PPHN : la hypoxie périnatale grave, le syndrome d'aspiration de méconium, la maladie des membranes hyalines, l'hypothermie, le sepsis, le nouveau né de mère diabétique, des malformations cardiaques congénitales (4 cas). L'examen clinique : cyanose dans les 12 premières heures de la vie, tachypnée et/ou une détresse respiratoire grave, un murmure systolique sur le bord gauche du sternum, le deuxième bruit intense et souvent unique. L'ECG : des aspects correspondant à l'âge et des troubles de repolarisation ventriculaire gauche (VG). Rx cardiothoracique : cardiomégalie dans tous les cas. PaO₂ : valeurs basses variables. Les aspects écho : la dilatation du coeur droit ; la régurgitation sévère tricuspidiene avec la vélocité du flux jusqu' aux 3-4 m/sec ; la régurgitation mitrale (1/4 cas), des shunts droite-gauche à travers de foramen ovalae et/ou le canal artériel perméable (2/3 cas), la dilatation modère de l'artère pulmonaire et la régurgitation pulmonaire importante avec un gradient atteignant 30-40mmHg, la hypertrophie du septum inter ventriculaire(1/3 cas) ; la dysfonction diastolique du VG mais avec une fonction systolique normale ; des malformations congénitales du coeur : 4 cas (transposition des gros vaisseaux, truncus arterious, defect septal ventriculaire). La surveillance écho a mis en évidence dans la plupart des cas la réduction ou même la disparition du shunt droit3-gauche associées clinique avec la disparition de la cyanose.

Conclusions. – L'échocardiographie constitue à côté des données anamnestiques et cliniques un élément très important pour le diagnostic et la surveillance de PPHN chez le nouveau-né avec la cyanose à la naissance.

P104**Les moyennes thérapeutiques chez des nouveau-nés avec l'hypertension pulmonaire persistante**

M. Stamatina, L. Paduraru, R. Iliescu, M. Alboi, A. G. Dimitriu
Université de Médecine et Pharmacie, Iasi, Roumanie

Objectif. – Prouver les limites d'approche thérapeutique chez les nouveau-nés (n.n.) avec l'hypertension pulmonaire persistante (HTPP) dans le Service de Réanimation Néonatale Cuza Voda Iasi, Roumanie, période 01.03.05 -31.12.06

Matériel et méthode. – Étude prospective sur 29 n.n. diagnostiqués avec HTPP secondaire prise en charge dans notre service. Critères d'évaluation : l'âge gestationnel, le score d'Apgar, le pH d'artère ombilicale, les gaz du sang, la saturation pré et post ductale, l'imagerie.

Résultats. – 65,5 % (19 cas) prématurés, 34,5 % (10 cas) n.n. à terme. Plusieurs causes ont dû à l'apparition d'HTPP : maladie des membranes hyalines (20,8 %), aspiration de méconium (17,2 %), asphyxie périnatale (17,2 %), détresses respiratoires d'autre causes (hypothermie, sepsis) 31 %, maladies congénitales cyanogènes (13,8 %). La détresse respiratoire a débuté toujours à la naissance avec l'apparition d'HTPP pendant les premières 24 – 48 heures de vie, évolution défavorable sous traitement possible dans notre service. La saturation pré et post ductale montre des différences > 10 %. Gaz du sang : hypoxémie sévère réfractaire au traitement. L'HTPP a été prouvée échographique dans 41,1 % cas, cœur normal ou cardiomégalie à la radiographie.

Ménagement thérapeutique. – Ventilation conventionnelle, administration veineuse continue de vasodilatateurs généraux (pentoxifyline, sulfate de magnésium) chez le n.n. à terme, alcalinisation avec du bicarbonate de sodium, drogues inotropes (dopamine/dobutamine) pour soutenir la tension artérielle. Évolution : 62 % (18 cas) survivantes, 38 % décès.

Conclusions. – L'absence des possibilités modernes de traitement (oxyde nitrique, HFO) explique l'incidence relativement accrue de l'hypertension pulmonaire persistante néonatale.

P105**Apport de la variabilité du rythme cardiaque dans l'évaluation de la tolérance de l'anémie tardive du prématuré**

C. Goissen, A. Leke, G. Kongolo, G. Krim
CHU, Amiens, France

Introduction. – Nous avons analysé et évalué le retentissement de l'anémie tardive du prématuré (ATP) sur l'équilibre neurovégétatif des prématurés bien portant par analyse de la variabilité cardiaque, pour rechercher une relation entre variabilité cardiaque et profondeur de l'ATP, comparer la variabilité cardiaque avant et après transfusion afin d'identifier les critères cliniques réellement modifiés par la transfusion.

Population et méthode. – 44 prématurés, entre 28 et 33SA, autonomes sur le plan alimentaire et thermique ; présentant ou non un taux d'hémoglobine bas et des signes cliniques de mauvaise tolérance. Seize ont été transfusés.

Paramètres étudiés : variables spectrales (VLF, LF, HF, RSA, LF/HF, LF/RSA) sur des échantillons de 3 minutes extraits des ECR ; variables cliniques (FC, FR, désaturations, bradycardies, apnées, prise pondérale, qualité de la prise alimentaire, température centrale).

Comparaison effectuées : en fonction de la profondeur de l'anémie ; enfants transfusés ou non pour des taux d'hémoglobine similaires ; enfants transfusés avant et après transfusion ; enfants non anémiques et enfants transfusés après la transfusion. Évolution des paramètres spectraux en fonction du volume transfusé.

Résultats. – L'étude des paramètres spectraux ne nous a pas permis de mettre en évidence de différence significative. Nous avons trouvé une différence significative pour la fréquence respiratoire moyenne, les désaturations, la prise des biberons, la FC moyenne et les bradycardies.

Conclusion. – Nous n'avons pas conclu sur l'intérêt d'étudier la variabilité cardiaque dans l'ATP. Cependant nous n'avons étudié qu'un nombre limité de prématurés et les normes de l'analyse spectrale de la variabilité cardiaque du nouveau-né sont mal connues. Nous recherchons une hyperactivation sympathique mais les taux d'hémoglobine sont peut-être trop élevés pour entraîner une modification de la variabilité cardiaque. Une partie du développement du système nerveux autonome du prématuré survient ex-utero et dans des conditions

d'hyperactivation sympathique liées à la réanimation. Nous devons donc plutôt rechercher une dysrégulation globale du système nerveux autonome.

Notre travail a cependant permis de pointer certains signes cliniques plus spécifiques d'anémie mal tolérée.

P106**Effets du Salbutamol par voie intraveineuse au cours de l'hyperkaliémie du prématuré**

C. Jeanpetit^a, J. Al Hosri^a, C. Deguines^a, C. Garnier^a, C. Goissen^a, V. Bach^b, G. Krim^a, P. Tourneux^a

^aCHU, Amiens, France

^bDMAG INERIS EA 3901, Faculté de médecine, Amiens, France

Introduction. – L'hyperkaliémie peut atteindre 30 % des nouveau-nés prématurés, particulièrement dans les trois premiers jours de vie. Tous les traitements habituellement utilisés présentent des effets indésirables potentiellement sévères. Le Salbutamol par voie intraveineuse (Salbu IV), a cependant démontré son efficacité chez l'enfant avec une excellente tolérance. Nous utilisons dans l'unité, depuis 2000, le Salbu IV en première intention dans le traitement des hyperkaliémies du nouveau-né prématuré. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué, sur un large effectif, la baisse de la kaliémie au cours de ce traitement chez le nouveau-né prématuré.

Objectifs. – Évaluer la baisse de la kaliémie après une dose de charge de Salbu IV en cas de kaliémie > 6,4 mmol/L chez le nouveau-né prématuré.

Matériel et méthodes. – Étude rétrospective monocentrique, sur la période 2000 à 2005. La kaliémie était recueillie lors de la décision thérapeutique et au contrôle après administration du Salbu IV (dans les 24h). Les effets indésirables étaient relevés au décours du traitement. Le salbutamol était administré à la posologie de 4 µg/kg en IVL sur 20 minutes.

Résultats. – 19 dossiers ont été étudiés. Le terme moyen de naissance était de 29.9±2.7 SA, le PN moyen de 1372±463.6 g. Le score d'Apgar était à 7±2.5, 9±1.2, et 9±1.3 à respectivement 1, 5 et 10 minutes. L'hyperkaliémie était diagnostiquée à un âge moyen de 1.3±1.2 jours. La kaliémie initiale moyenne était de 7.1±0.6 contre 4.9 ±1.1 mmol/L après traitement (p < 0.001).

Aucun effet indésirable n'a nécessité l'arrêt de la perfusion de Salbutamol ou n'est survenu au décours. Dans trois cas, le Salbu I.V. n'a pas permis une baisse suffisante de la kaliémie. Un traitement par insuline a été institué dans deux cas, une deuxième dose de Salbu I.V. dans le dernier cas. Trois enfants (dont un chez qui le traitement n'avait pas été efficace) sont décédés, mais aucun des suites directes de l'hyperkaliémie.

Discussion. – Le Salbutamol est un traitement efficace dans l'hyperkaliémie du prématuré, permettant une baisse significative de la kaliémie. On ne retrouve pas d'effets indésirables majeurs, contrairement aux autres traitements régulièrement utilisés.

P107**Syndrome de sevrage néonatal aux opiacés chlorhydrate de morphine versus chlorpromazine**

E. Mazurier, A. Grare, G. Cambonie, O. Pidoux, J. C. Picaud
Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Le syndrome de sevrage néonatal survient chez 60-90 % des enfants de mères sous opiacés. Actuellement le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation de substances morphiniques (chlorhydrate de morphine, élixir parégorique, morphine pure, teinture d'opium, méthadone), ou de substances non morphiniques (phénobarbital, chlorpromazine, diazépam, clonidine).

Objectif. – Tester l'hypothèse que la durée de traitement du syndrome de sevrage néonatal aux opiacés par la chlorpromazine (CP) chez l'enfant à terme est plus courte que le traitement par chlorhydrate de morphine (CM).

Sujets et méthode. – Étude de cohorte historique monocentrique. Les enfants inclus étaient des singletons d'âge gestationnel = 36 SA, de poids à la naissance > 1900g, hospitalisés en maternité de mères sous opiacés. Le critère de jugement principal était la durée de traitement, le critère secondaire la durée d'hospitalisation.

Résultats. – Entre 01/08/1998 et 31/12/2001 17 enfants ont été traités par CM et 20 enfants par CP. Il n'y avait pas de différence concernant les caractéristiques des mères (ancienneté de la toxicomanie, intoxications associées)

et des enfants : âge gestationnel 39,7 SA (36–42), poids à la naissance 2952g (2000–4220). Les durées médiane de traitement (6 vs 16 jours, $p < 0,001$) et d'hospitalisation (11 vs 18j jours, $p < 0,001$) sont significativement plus faibles chez les enfants traités par CP que ceux des patients traités par CM.

Conclusion. – Le traitement par chlorpromazine semble raccourcir la durée de la prise en charge thérapeutique des enfants présentant un syndrome de sevrage néonatal aux opiacés comparé au traitement par chlorhydrate de morphine.

P108

Cinq observations de bébés Collodion

A. Kieffer, B. Picaud, H. Bruel, J. P. Chabrolle
Groupe hospitalier, Le Havre, France

Nous rapportons cinq observations de « Bébé Collodion ». Parmi ces enfants, trois sont nés à terme et deux sont des prématurés à 34 semaines d'aménorrhée. Ils présentent dès la naissance une ichtyose lamellaire, caractérisée essentiellement par une membrane translucide recouvrant tout le corps ; quatre ont une forme sèche érythroïde donnant un aspect parcheminé de la peau se fissurant au niveau des plis de flexions, un avec d'embled de larges lambeaux de desquamation, ainsi qu'un éclabion, un ectropion et tous ont une obstruction nasale. Dans les antécédents familiaux, des pathologies dermatologiques sont souvent notées, laissant suggérer une transmission autosomique récessive de cette génodermatose. Pour deux d'entre eux, un cas d'ichtyose lamellaire au deuxième degré existe dans la famille et d'autres pathologies à type d'eczéma, psoriasis ou kératose pileaire sont retrouvées quatre fois sur cinq. Il s'agit d'ichtyose lamellaire congénitale isolée pour trois d'entre eux dont l'évolution est marquée par les complications chroniques à type d'érythrodermie ichtyosique séquellaire palmoplantaire et faciale, de bouchons de cérumen à répétition. Le développement psychomoteur est normal chez ces enfants. Cependant l'un d'entre eux est décédé à l'âge de 3 mois d'un choc septique dans un contexte de syndrome polymalformatif non étiqueté avec agénésie du corps calleux, arthrogrypose, dysmorphie faciale et ichtyose. Enfin, pour un enfant, le recul est insuffisant avec un bilan d'anomalies associées négatif. Des explorations complémentaires sont en effet nécessaires pour rechercher différents syndromes, avec notamment un bilan neurosensoriel, des radiographies de squelette et une électrophorèse des lipoprotéines. Au niveau génétique, des mutations du gène de la transglutaminase I ont été isolées et sont accessibles au diagnostic anténatal. Dans la prise en charge de ces nouveaux nés se pose le problème de la déshydratation avec hypernatrémie, aggravé par les difficultés alimentaires liées à la prématurité, ainsi que celui de sepsis sévère. Par ailleurs, les soins locaux cutanés quotidiens sont contraignants et restent le pilier de la prise en charge à long terme. Ils peuvent être source de troubles de la relation mère enfant et de troubles comportementaux à l'adolescence.

P109

Acrodermatite par déficit en zinc chez l'enfant prématuré

A. Barry, S. Ilunga, D. Amram, J. Mariette, B. Michel
CHU, Nîmes, France

Un prématuré à 36 SA d'âge corrigé, présente des lésions cutanéomuqueuses rapidement évolutives avec chute des cheveux par touffes, dermite suintante du cou, des plis et du siège, perlèche, langue érythémateuse et petites lésions érythémateuses vésiculobulleuses au niveau des extrémités. Dans ses antécédents, on note une prématurité extrême à 26 SA avec un PN de 930g. Il avait présenté une maladie des membranes hyalines, une entérocolite nécrosante et une anémie du prématuré. Le tableau clinique, pathognomonique, fait poser le diagnostic d'acrodermatite par déficit en zinc, confirmée par les phosphatases alcalines et la zincémie effondrées. La recherche génétique ne retrouve pas les mutations de l'acrodermatitis enteropathica. Il s'agit donc d'un déficit en zinc par insuffisance d'apports sur alimentation parentérale prolongée. Les lésions ont involué de façon spectaculaire, après supplémentation en zinc, par voie intraveineuse puis orale, associée à des soins locaux et une couverture antifongique de sécurité. L'enfant est sorti du service à 40 SA, avec une supplémentation en zinc, et évolue bien avec un recul de 7 semaines.

Le zinc est un oligoélément qui intervient dans l'activité de plus de 200 enzymes et protéines. Nos besoins en zinc sont de 400 µg/Kg/jour. Une carence biologique est reconnue pour des valeurs de zincémie inférieures à 10 µmol/l. Elle se présente habituellement dans les premiers mois de la vie par un rash cutané péri-orificiel, rétro-auriculaire, atteignant toutes les extrémités, avec une gingivite, une stomatite et une glossite. Les lésions sont érythémateuses au début, puis vésiculobulleuses, hyperkératosiques. Des infections secondaires sont fréquentes, à Candida ou à Streptocoques, et peuvent conduire à des diagnostics erronés. Le traitement consiste en une supplémentation en zinc. L'amélioration clinique est alors rapide et le pronostic à moyen terme est bon.

En France, les prématurés qui sont en alimentation parentérale prolongée, reçoivent les oligoéléments sous forme d'HydrosolPolyVitaminé, dont la posologie maximale ne couvre qu'un quart des besoins journaliers en zinc. Notre message est qu'il faut compléter les prématurés en alimentation parentérale exclusive prolongée avec du zinc pour couvrir leurs besoins journaliers.

P110

Vomissements néonataux de cause peu banale

S. Hadji, B. Yaken, K. Othmani, M. Lachtar, B. Lassouane, G. Scart, H. Kotobi
CHI Robert Ballanger, Aulnay sous Bois, France

Introduction. – Les vomissements sont souvent de causes fonctionnelles, associés au retard d'émission du méconium et au ballonnement abdominal, ils sont les maîtres symptômes faisant évoquer un tableau d'occlusion.

Observation. – *Eloise* née à terme avec émission normal du méconium présente des vomissements. Elle a perdu 20 % de son poids. Elle est vue aux urgences à J3 de sa sortie dans un état de choc nécessitant une prise en charge urgente avec remplissage par macromolécule. L'état général est médiocre, l'abdomen météorisé, les orifices herniaires libres. Le bilan radiologique montre un mésentère commun.

Walid est hospitalisé à J1 pour refus du biberon et vomissements alimentaires. L'état général est conservé, l'abdomen météorisé, l'anus perméable, les orifices herniaires libres. L'ASP montre une image en double bulle sans niveau hydroaérique. La biologie est normale. Il présente brutalement un météorisme majeur avec vomissements bilieux, teint gris. Sur l'ASP : anse fixée à droite sans niveau hydroaérique. Devant ce tableau brutal chez un nouveau-né à terme l'entérocolite primitive n'est pas retenue et une pathologie chirurgicale aiguë est évoquée. On transfère *Walid* en chirurgie pour prise en charge d'une occlusion néonatale secondaire à une maladie de Hirschsprung, une malrotation intestinale ou un volvulus du grêle terminal vu le météorisme important. L'intervention montre une atrésie iléale. L'évolution post opératoire est rapidement favorable.

Commentaire. – L'occlusion néonatale basse révélée par un météorisme abdominal important et associée plus ou moins tardivement à des vomissements bilieux, a plusieurs causes :

1. organiques intrinsèques : atrésie intestinale, duplication intestinale.
2. organiques extrinsèques : volvulus sur malrotation.
3. organiques fonctionnelles : iléus méconial, petit colon gauche, Hirschsprung.

Le dogme intangible persiste toujours à savoir : « tout vomissement bilieux est à priori une urgence chirurgicale et implique le transfert du nouveau-né en milieu spécialisé ».

Conclusion. – Ce travail montre que le vomissement chez un nouveau-né n'est pas toujours banal. Une cause chirurgicale doit toujours être évoquée et impose une prise en charge médico-chirurgicale urgente et rapide afin d'éviter la nécrose intestinale avec choc septique secondaire sévère.

P111

Grande prématurité dans le sud de la Réunion

P. Gérardin^a, O. Rollot^b, A. Fianu^b, M. Carbonnier^a, C. Tasset^a, G. Barau^a, P. Y. Robillard^a

^aGroupe Hospitalier Sud - Réunion, St-Pierre, Réunion

^bCIC-EC de la Réunion, Inserm, St-Pierre, Réunion

Dans le sud de la Réunion, la prévalence de la grande prématurité (GP) à 3‰ est le double de celle observée en métropole (1,5‰). De ce fait, et par l'insularité qui limite l'offre de soins (seulement 2 services de Niveau 3 sur l'île), elle constitue un enjeu très important en périnatalité.

Objectifs. – Identifier les causes et rechercher les facteurs de risque de GP dans le Sud - Réunion parmi les naissances vivantes comprises entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2005. Distinguer les déterminants de la GP spontanée (GPs) de ceux de la GP induite (GPI).

Population et méthodes. – Les causes et les facteurs de risque de GP ont été recherchés pour les nouveau-nés singletons au moyen d'une enquête cas - témoins dans le registre du Groupe Hospitalier Sud - Réunion. Pour chacun des 430 cas de GP colligés, 3 naissances singletons ont été choisies comme témoins par tirage au sort aléatoire au sein d'une population de 17552 naissances éligibles.

Résultats. – La rupture prématurée des membranes et le travail prématuré spontané constituaient les causes principales de GPs (incidences respectives de 5,2 et 3,7%). L'hypertension / pré - éclampsie et le retard de croissance intra-utérin constituaient celles de la GPI (incidences respectives de 3,6 et 1,3%). Dans un modèle ajusté sur les causes de GPs, les facteurs associés à la GPs était un âge maternel inférieur à 18 ans (OR : 2,8 ; IC95 % 1,5-5,6), un antécédent de prématurité (OR : 56,0 ; IC95 % 14,7-213,8) ou d'autre issue pathologique de grossesse (OR : 3,9 ; IC95 % 1,2-12,8), des soins prénataux insuffisants (OR : 3,6 ; IC95 % 2,0-6,6), enfin le tabagisme (OR : 2,3 ; IC95 % 1,3-4,0). Dans un autre modèle ajusté sur l'ensemble des causes, les déterminants de la GPI étaient un antécédent de prématurité (OR : 12,4 ; IC95 % 2,6-60,2) ou d'une autre issue pathologique (OR : 3,9 ; IC95 % 1,2-12,8), enfin des soins prénataux insuffisants (OR : 2,0 ; IC95 % 1,2-3,4). Pris ensemble, les facteurs identifiés expliquaient respectivement 73 % de la GPs et 88 % de la GPI.

Conclusion. – Dans le sud de la Réunion, l'insuffisance des soins prénataux et la reconnaissance des antécédents pathologiques de grossesse, notamment de prématurité, devraient constituer les pierres angulaires de la prévention de la grande prématurité.

P112

Un dispositif d'optimisation des moyens en périnatalité, le staff médico-psycho-social

J. P. Chabrolle^a, C. Le Rohellec^b, L. Grisel^c, C. Dubuc^d, V. Colin^e, S. Argentin^b, M. Roudaut^c

^aGroupe Hospitalier, Le Havre, France

^bDépartement de Gynécologie obstétrique, GHH, Le Havre, France

^cService social GHH, Le Havre, France

^dConseil Général de Seine Maritime, Rouen, France

^eFédération de Médecine Néonatale et de Réanimation Pédiatrique, GHH, Le Havre, France

L'optimisation des soins aux familles précaires est un objectif du plan de périnatalité et du SROS III. Pour y répondre, dans le contexte de manque de moyens, un staff d'aide à la prise en charge a été institué au GHH depuis 1994.

Il a pour objectifs d'organiser le suivi d'une grossesse à risque et de préparer l'accueil du bébé. Il s'agit d'un outil de prévention. Il se réunit une fois par semaine. Y participent les cadres sage femme de maternité, l'assistante sociale de la filière périnatale, une infirmière de liaison département-GHH, une psychologue de la filière périnatale et un pédiatre. Les situations sont repérées (sages femmes de consultation, services hospitaliers, professionnels du département, associations néphalistes). La situation est évaluée à l'aide d'une grille de repérage des facteurs de risque. Des informations complémentaires sont compilées et des propositions de prise en charge sont faites à la sage femme ou l'obstétricien (rencontre du pédiatre en consultation anténatale, rendez vous avec l'assistante sociale, lien avec la PMI...). Elles vont nécessiter l'adhésion de la femme, négociée par le professionnel qui assure le suivi de la grossesse. Certaines demandes des partenaires se font dans l'optique d'un signalement de la situation à la justice. Dans ces cas, et afin de respecter le lien avec le suivi à la maternité, nous travaillons pour que soient respectés les droits des usagers. Chaque année, environ 450 dossiers sont analysés dont certains plusieurs fois. Parmi les items les plus fréquents on retrouve : la monoparentalité, l'isolement social, les praticiens multiples, le déficit intellectuel, la maltraitance pédiatrique avec séjour institutionnel, les troubles psychiatriques et l'addiction, le jeune âge (inférieur à 18 ans), le logement surpeuplé, les familles nombreuses et la précarité-surendettement. Ainsi, les situations non travaillées qui aboutissaient à des placements du nouveau né dès la maternité sont devenues rares et les enfants entrent précocement dans des dispositifs de soins.

P113

Emla® et protoxyde d'azote lors des injections de palivizumab (Synagis®)
R. Carbajal^a, R. Lenclen^b, V. Biran^a, R. Epaud^a, B. Fauroux^a, F. Gold^a, P. Cimerman^a, D. Annequin^a

^aHôpital d'enfants Armand Trousseau. AP-HP, Paris, France

^bCHI Poissy Saint Germain, Poissy, France

Introduction. – Le palivizumab (Synagis®) est recommandé pour la prévention des infections respiratoires basses sévères dues au VRS chez les enfants à haut risque. Ces injections sont très douloureuses et l'utilisation d'analgésiques n'est pas systématique.

Objectif. – Comparer l'effet analgésique de l'EMLA® à celui du mélange 50/50 protoxyde d'azote/oxygène (MEOPA) et à celui de l'association EMLA® plus MEOPA lors des injections intramusculaires de palivizumab chez le nourrisson.

Type d'étude. – Multicentrique, randomisée et en double aveugle.

Méthodes. – Etude réalisée sur 3 sites. Ont été inclus des enfants de < 24 mois recevant du palivizumab. Les enfants ont participé à l'occasion de 3 injections consécutives de palivizumab espacées de 1 mois. Lors de ces injections, 3 modes analgésiques différents ont été donnés de façon aléatoire : 1) MEOPA : Inhalation de MEOPA + application d'une crème sans principe actif ; 2) EMLA® : Application d'EMLA® + inhalation d'air ; 3) MEOPA + EMLA® : Inhalation de MEOPA + application d'EMLA®. Chaque enfant était son propre témoin. Tout le déroulement de l'injection a été filmé. Le critère principal de jugement a été la douleur induite par les injections. Elle a été évaluée à partir d'enregistrements vidéo avec l'échelle MBPS (0 à 10) pendant l'injection puis durant les 30 secondes post injection. La comparaison de scores de douleur a été réalisée par mesures répétées d'ANOVA.

Résultats. – Entre octobre 2004 et mars 2006, 55 enfants ont été inclus et ont complété les 3 traitements analgésiques. Les moyennes (DS) d'âge gestationnel, de poids de naissance, et d'âge corrigé lors de la première injection ont été, respectivement de 30,6 (4,7) SA, 1594 (946) g, et 5,5 (5,8) mois. Les moyennes (DS) de douleur pendant l'injection lors de l'utilisation de la crème EMLA®, du MEOPA, et de l'EMLA® + MEOPA ont été respectivement de 9,25 (0,96), 8,76 (1,18), et 8,24 (1,8) ; pendant la phase post-injection, ces chiffres ont été de 7,76 (1,7), 7,42 (1,9), et 6,95 (2,4). L'analyse en mesures répétées montre qu'il existe un effet temps (p<0,001) et un effet traitement (p<0,001).

Conclusion. – Lors des injections de palivizumab, le MEOPA a une meilleure efficacité analgésique que l'EMLA® et l'association EMLA® + MEOPA est plus efficace que le MEOPA seul.

P114

Facteurs de risques prédictifs d'une mauvaise tolérance de la 1ère vaccination chez les prématurés de moins de 32 SA

A. F. Bongrand^a, G. Cambonie^a, O. Pidoux^a, D. Verjus^a, R. Nader^b, T. P. Baum^a, J. C. Picaut^a

^aHôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

^bCentre Hospitalier du Bassin de Thau, Sete, France

Introduction. – Les recommandations actuelles incitent à vacciner les prématurés à partir du 60^{ème} jour de vie. L'objectif de notre étude est d'évaluer la tolérance de cette nouvelle politique vaccinale chez des prématurés nés avant 32 SA (semaines d'aménorrhée).

Méthodologie. – Dès que la 1^{ère} injection vaccinale de pentavalent (Infanrix Q.) était envisageable, un Enregistrement Cardio-Respiratoire (E.C.R.) était réalisé pendant 24 heures, puis l'enfant était vacciné. Un nouvel E.C.R. avait lieu pendant les 48 heures suivantes. Les tracés obtenus avant et après vaccin étaient analysés par le même opérateur à l'aide d'un logiciel spécifique (Event-link, HP). Les apnées centrales (AC) et obstructives (AO) étaient classées bénignes ou sévères selon la durée et la profondeur des bradycardies et désaturations concomitantes. L'aggravation du tracé était définie par une augmentation de 20 % de l'incidence des apnées ou l'apparition d'apnées sévères après le vaccin. Les populations étaient comparées par le Chi-2 et le test de Mann-Whitney.

Résultats. – 92 prématurés [âge gestationnel 28,1 (1,9) SA ; poids de naissance 986 (272) g] étaient vaccinés à 71 (14) jours de vie, correspondant à un âge corrigé de 37,9 (1,7) SA. Une aggravation significative (p<0,01) du tracé est observée chez 25 patients, soit 27 % de l'effectif. Dans 72 % des cas, il s'agit d'une augmentation de la sévérité des AC. Ces enfants avaient, dans

67 % des cas, un ECR anormal avant le vaccin ($p=0,02$). Ni le terme de naissance, ni le retard de croissance intra ou extra-utérin ni la dysplasie bronchopulmonaire ne sont associés à l'aggravation du tracé.

Conclusion. – La 1ère injection vaccinale de pentavalent, réalisée à proximité du terme corrigé, peut entraîner un retentissement notable, notamment sous la forme d'apnées centrales sévères, chez le prématuré né avant 32 SA. Le seul facteur de risque significatif est l'existence d'un E.C.R. anormal avant le vaccin. L'évaluation cardio-respiratoire anté-vaccinale pourrait être utile pour différer la vaccination lorsqu'un retentissement trop sévère est à craindre. En l'absence de cet examen, nous préconisons de vacciner ces patients 48 heures avant leur sortie afin de pouvoir surveiller la tolérance du pentavalent.

P115

Volvulus du grêle sur malrotation chez un nouveau-né prématurissime

S. Pissard, A. Chemin, C. Michel, K. Braïk, E. Saliba, S. Cantagrel

CHU, Tours, France

Observation. – Nous rapportons le cas d'un extrême prématuré né à 26 semaines d'aménorrhée et 6 jours qui a présenté au 12^{ème} jour de vie un tableau de choc hémorragique d'installation rapide associé à un ballonnement abdominal majeur et des résidus gastriques bilieux avec transit conservé. Le cliché d'abdomen sans préparation montrait une importante distension diffuse des anses intestinales sans pneumatose. Le traitement initial a été celui d'une entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) avec collapsus : aspiration digestive, remplissage vasculaire puis Dopamine, transfusion, antibiothérapie. L'échographie abdominale réalisée à H12 d'évolution devant l'aggravation clinique (persistance du collapsus et de l'acidose, majoration du météorisme) montrait un volumineux épanchement intrapéritonéal et des anses intestinales figées. Les flux dans les vaisseaux mésentériques n'ont pas été visualisés. L'hypothèse d'une occlusion intestinale mécanique a conduit à une laparotomie exploratrice à H14. Les constatations per-opératoires ont montré un volvulus du grêle sur mésentère commun incomplet avec des lésions ischémiques étendues sur 1,20 mètre de grêle de viabilité douteuse. Une jéjunostomie de décharge sans résection a été réalisée dans un premier temps. Une seconde intervention, au 5ème jour post-opératoire, indiquée par la réapparition d'une défaillance multiviscérale, a retrouvé une nécrose massive des anses grêles. L'enfant est décédé à 8 jours d'évolution.

Discussion. – Le volvulus du grêle sur malrotation est une pathologie rare chez le nouveau-né à terme et exceptionnelle chez le prématurissime. Dans ce dernier cas il est souvent source d'un retard diagnostique et thérapeutique engageant le pronostic vital et fonctionnel. Ces errances diagnostiques initiales chez le prématuré sont dues à :

- 1/ la faible prévalence de cette pathologie chez le prématuré
- 2/ une présentation clinique et radiologique atypique par rapport au tableau décrit chez le nouveau-né à terme
- 3/ le manque d'éléments discriminants par rapport à l'ECUN, diagnostic le plus fréquent d'occlusion abdominale dans cette population.

Conclusion. – Le volvulus du grêle est, chez le prématuré, un diagnostic différentiel de l'ECUN qu'il faut évoquer pour ne pas retarder une prise en charge chirurgicale urgente.

P116

Atrésie des voies biliaires chez un prématuré

D. Planchenault, A. Henrot, A. Favreau, E. Saliba

CHU Clocheville, Tours, France

L'atrésie des voies biliaires est une urgence chirurgicale. Ce processus inflammatoire, sclérosant, progressif, acquis en fin de grossesse, continue d'évoluer dans les premières semaines de vie, aboutissant à une obstruction des voies biliaires.

Nina est une enfant eutrophe, née à trente et une semaines d'aménorrhée et deux jours sur menace d'accouchement prématuré. Son histoire débute par une maladie des membranes hyalines, une infection materno-fœtale à *Streptococcus mitis* et une persistance du canal artériel traitée. Dès vingt quatre heures de vie apparaît un ictère à bilirubine libre, sans incompatibilité de groupe. L'évolution est marquée par une conjugaison rapide et importante de la bili-

rubine sans cytolysse (au premier jour, bilirubine totale à cent trente huit micromoles par litre, conjuguée à quatre micromoles par litre. A vingt et un jours, bilirubine totale à quatre vingt trois micromoles par litre, conjuguée à quarante cinq micromoles par litre). Le bilan complémentaire à la recherche des causes classiques de cholestase néonatale (infection urinaire, déficit en cortisol, syndrome d'Alagille, déficit en alpha un antitrypsine, nutrition parentérale) est négatif. L'échographie abdominale retrouve des voies biliaires extra-hépatiques et une image kystique au niveau du hile hépatique, la vésicule biliaire n'est pas visualisée. Le tableau clinique se complète insidieusement par une décoloration modérée et intermittente des selles et une hépatomégalie. Les selles deviennent franchement blanc mastic à quarante quatre jours de vie, posant ainsi le diagnostic d'atrésie des voies biliaires à trente sept semaines d'aménorrhée et trois jours. La confirmation est apportée en per-opératoire à soixante trois jours de vie.

Le diagnostic d'atrésie des voies biliaires est difficile chez un prématuré du fait des causes multiples d'ictère et de cholestase néonatale et de l'évolution clinique et biologique progressive en rapport avec la constitution périnatale de l'atrésie des voies biliaires. Le clinicien doit donc y penser face à toute cholestase néonatale inhabituellement précoce. Cependant, le pronostic n'est pas aggravé par rapport au petit nourrisson puisque la chirurgie palliative n'est réalisée qu'à partir du terme corrigé de l'enfant.

P117

Découverte néonatale d'une duplication gastrique

T. Marty-Mialet^a, C. Garignon^b, M.C. Andro-Garçon^b, A. Busnel^b, F. Lebas^b, J. Magagi^a, R. P. Dupuy^a

^aCH, Saint Brieuc, France

^bCH Yves leFoll, Saint Brieuc, France

Objectif. – Intérêt de l'échographie dans le diagnostic étiologique d'une duplication digestive.

Cas clinique

Nous rapportons le cas de Lucie âgée de 9 jours, sans ATCD, adressée pour vomissements postprandiaux profus et ballonnement abdominal.

L'examen clinique laisse supposer une hépatomégalie de 5 cm sous le rebord costal. L'ASP montre une déviation des anses digestives à gauche.

L'échographie abdominale retrouve une volumineuse masse kystique, liquidienne, à parois régulières, accolée à l'estomac évoquant une duplication gastrique. Le foie est de taille et de structure normales.

Une laparotomie est réalisée à J11 avec exérèse d'une duplication gastrique de type kystique non communicante développée aux dépens de la grande courbure gastrique. Evolution post-opératoire simple.

Anatomo-pathologie : muqueuse de type antral, parenchyme pancréatique retrouvé au niveau de la séreuse et de la musculuse.

Discussion. – Les duplications digestives sont rares. Elles touchent aussi bien le garçon que la fille, se situent le plus souvent au niveau du grêle (70 % des cas)

Il en existe différentes formes : duplication kystique (95 % cas) ou duplication tubulaire (5 % cas)

On décrit 3 théories concernant l'embryogenèse : la théorie diverticulaire, la théorie de reperméabilisation et la théorie de la notochordodyraphie.

Les duplications gastriques représentent 3 à 4 % de l'ensemble des duplications digestives, leur localisation élective est soit la grande courbure soit la face postérieure de l'estomac.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les vomissements par obstruction pylorique, l'hémorragie digestive (hématémèse ou méléna) ou la palpation d'une masse épigastrique.

Son revêtement interne est de type gastrique et/ou intestinal.

À l'échographie, le contour de l'estomac est amputé par une tumeur à contenu liquidien, la paroi digestive est stratifiée avec une couche muqueuse et une couche musculaire. Il est rare que la duplication soit communicante.

Les diagnostics différentiels sont le tératome gastrique ou de la région coeloclique, le faux kyste du pancréas ou la tumeur primitive de l'estomac.

Conclusion. – La duplication gastrique est une pathologie rare. L'échographie permet d'en faire facilement le diagnostic, d'en préciser la taille, le contenu, les rapports et d'ainsi d'orienter le geste chirurgical.

P118**Hypertension artérielle sévère du nouveau-né et traumatisme obstétrical**

F. Uettwiller, A. Chemin, T. Perez, E. Saliba, S. Cantagrel
CHU, Tours, France

Observation. – Nous rapportons le cas d'un nouveau-né de 4640g, née par forceps en état de mort apparente, en raison d'une disproportion foeto-pelvienne. La récupération a été rapide, le retour à domicile a été possible à J5. A J7, il est constaté une hyponatrémie avec une acidose métabolique. L'évolution immédiate est marquée par une hématurie macroscopique et une tension artérielle contrôlée à plusieurs reprises à 130/70 mmHg associée à un aspect de cutis marmorata. Un angioscanner abdominal a montré un rein gauche mal différencié, vascularisé tardivement, avec une image d'interruption de la circulation artérielle, un volumineux hématome de la surrénale gauche et deux petits hématomes de la surrénale droite. L'aspect d'interruption en queue de radis de l'artère rénale gauche a fait discuter une dissection ou un compression par l'hématome surrénalien. Un test au Synacthène a confirmé l'insuffisance surrénalienne. La prise en charge a consisté en une sédation avec ventilation assistée et la mise en place d'un traitement anti-hypertenseur intraveineux par α et β -bloquant puis par association inhibiteur calcique et α -bloquant. L'équilibre tensionnel a été difficilement obtenu en 48 h. Le relais par Adalate LP a été marqué par une hypotension sévère. La pression artérielle s'est normalisée sans traitement au bout d'un mois. Le bilan complémentaire n'a pas retrouvé d'arguments en faveur d'une dysplasie artérielle.

Discussion. – L'hypertension du nouveau-né est rare ; elle comporte un risque élevé de décompensation cardiorespiratoire ou d'atteinte cérébrale. Les causes les plus fréquentes sont les thromboses sur cathéter veineux ombilical, les malformations congénitales (sténose de l'artère rénale, coarctation de l'aorte, l'hypoplasie de l'aorte abdominale), les hypertensions médicamenteuses et centrales. Des cas de compressions extrinsèques de l'artère rénale par des hématomes des surrénales ou de plicature artérielle par bascule du rein ont été décrites, la possibilité de survenue d'une dissection des artères rénales restant hypothétique. Ce cas souligne les difficultés de traitement des ces hypertensions, grevées d'une morbi-mortalité importante.

P119**Prématurité et devenir respiratoire avant l'âge de 3 ans**

V. Li Thiao Te, S. Goudjil, B. Romeo, L. Cevallos, R. Gautier, A. Leke, G. Krim

CHU, Amiens, France

Introduction. – En dépit des progrès réalisés dans la prise en charge de la prématurité, les séquelles pulmonaires restent une cause de morbidité importante.

Objectifs. – Évaluer la morbidité respiratoire au cours des 3^{1ères} années de vie, d'anciens prématurés et rechercher un lien entre antécédents néonataux, paramètres fonctionnels et morbidité respiratoire.

Patients et méthodes. – Etude rétrospective portant sur 44 enfants d'AG <37 SA, ayant présenté une détresse respiratoire néonatale. Les antécédents néonataux susceptibles d'influencer l'évolution respiratoire ont été notés. Chaque enfant a bénéficié d'une EFR avant l'âge de 1 an puis a été évalué cliniquement entre 15 et 36 mois. Les facteurs environnementaux favorisant l'hyper-réactivité bronchique, ont été recherchés. Une régression logistique a permis de déterminer les facteurs prédictifs d'une morbidité respiratoire chez ces enfants.

Résultats. – L'AG moyen est de 30,7 SA [24,8-37] avec un poids de naissance (PN) moyen de 1594g [560-4230]. Les antécédents néonataux relevés sont : chorioamniotite (9), MMH (37), canal artériel persistant (19), nfection materno-fœtale (12) ou infection nosocomiale (14). La durée totale moyenne de l'assistance respiratoire (oxygénothérapie seule incluse) est égale à 32,5 jours [1-473]. L'analyse multivariée a retenu 2 variables, prédictives d'un syndrome obstructif (tPTEF/tE diminué) avant 1 an : le faible PN ($p=0,068$) et la chorioamniotite ($p=0,094$) (p non significatifs). Nous n'avons pas retrouvé de lien entre morbidité respiratoire avant 3 ans et durée de l'assistance respiratoire. Néanmoins, il existe une relation non significative avec les paramètres suivants : AG ($p=0,09$), tPTEF/tE bas ($p=0,07$), asthme familial ($p=0,06$), allergie ($p=0,052$) et tabagisme passif ($p=0,07$).

Conclusion. – La symptomatologie pulmonaire au cours des 3^{1ères} années de vie n'est pas plus fréquente chez ces anciens prématurés mais ceci n'est pas synonyme d'une intégrité pulmonaire. Ainsi, un syndrome obstructif avant 1 an, présent chez les nouveaux-nés de faible PN, semble associé à une morbidité respiratoire plus importante. L'intérêt d'une prise en charge au stade infra-clinique est à discuter, dans la mesure où l'évaluation clinique est souvent subjective, en particulier lorsqu'elle est faite par les parents.

P120**Nutrition, insuline et croissance à 3 ans des prématurés de moins de 1000g**

S. Hays, B. Guy, G. Putet

Hôpital de la Croix Rousse, Lyon, France

Les prématurés eutrophes de moins de 1000g (PTE) sont à haut risque de retard de croissance post natal. La tolérance glucidique d'une nutrition parentérale intensive précoce est souvent mauvaise avec survenue d'une hyperglycémie (40-80 %). Le bénéfice, les risques et les effets secondaires de l'insulinothérapie n'ont pas été évalués.

Objectif. – Comparer la croissance jusqu'à l'âge de 3 ans des PTE hyperglycémiques traités par insuline (INSL) à celle des PTE demeurés normoglycémiques (NORM).

Méthode. – Analyse des dossiers d'hospitalisation et de suivi des PTE admis en réanimation en 2002 et 2003. Calcul des z scores du poids, de la taille, du PC et du BMI à terme et à 1, 2 et 3 ans. Comparaison des caractéristiques et des z scores entre les groupes.

Résultats. – 53 des 61 PTE ont survécu, 7 ont été perdu de vue. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm DS ou médiane [interquartile] suivant la normalité ou non de la distribution. Le groupe INSL ($n=28$) était significativement plus jeune (25 [25,26] vs 26 [26,27] SA, $p=0,02$) et de plus faible poids de naissance ($774 \pm 89g$ vs $879 \pm 72g$, $p<0,01$) que le groupe NORM ($n=18$). Au terme, à 1, 2 et 3 ans les z scores pour le poids, la taille, le PC et le BMI n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes.

INSL versus NORM, z score Poids : Terme : $-1,11 \pm 1,0$ vs $-1,1 \pm 0,61$ ($p=0,977$), 1 an : $-0,86 \pm 1,12$ vs $-1,02 \pm 0,81$ ($p=0,568$), 2 ans : $-0,75 \pm 1,15$ vs $-0,91 \pm 1,93$ ($p=0,6$), 3 ans : $-0,62$ [-1,31, 0,01] vs $-0,74$ [-1,23, 0,06] ($p=1$). z score Taille : Terme : $-2,67 \pm 1,13$ vs $-2,26 \pm 0,77$ ($p=0,16$), 1 an : $-0,3 \pm 1,1$ vs $-0,06 \pm 1,16$ ($p=0,499$), 2 ans : $-0,07 \pm 1,12$ vs $-0,41 \pm 1,1$ ($p=0,335$), 3 ans : $0,14$ vs $-0,03$ ($p=0,728$). z score PC : Terme : $-0,75 \pm 1,44$ vs $-0,87 \pm 1,19$ ($p=0,766$), 1 an : $-0,36 \pm 1,09$ vs $-0,44 \pm 1,26$ ($p=0,826$), 2 ans : $-0,75 \pm 0,99$ vs $-0,45 \pm 1,32$ ($p=0,422$), 3 ans $-0,47 \pm 1,18$ vs $-0,26 \pm 0,94$ ($p=0,649$). z score BMI : 1 an $-1,15 \pm 1,4$ vs $-1,75 \pm 0,88$ ($p=0,08$), 2 ans $-1,1 \pm 1,11$ vs $-1,11 \pm 0,89$ ($p=0,985$), 3 ans $-1,32$ [-1,64, -0,41] vs $-1,36$ [-1,69, -0,22] ($p=0,8$).

Conclusion. – L'adjonction d'insuline en cas d'hyperglycémie a permis une croissance similaire à celle obtenue en l'absence d'hyperglycémie jusqu'à un terme et a été sans impact décelé sur la croissance jusqu'à l'âge de 3 ans.

P121**Valeur prédictive du périmètre brachial et du périmètre du mollet pour le dépistage des nouveau-nés de faible poids. Étude d'une population de nouveau-nés à Dakar (Sénégal)**

O. Ndiaye^a, O. Ndiaye^a, Seye I. ^a, S. Diouf^b, G. Sall^b, M. Ba^c, D. Sow^c

^aCentre hospitalier Abass Ndao, Dakar, Sénégal

^bHôpital Aristide Le Dantec, Dakar, Sénégal

^cHôpital Albert Royer Fann, Dakar, Sénégal

Introduction. – Le faible poids de naissance constitue une des principales causes de mortalité dans les pays en développement. Toutefois, sa prévalence est difficile à préciser dans certaines zones du fait de la non disponibilité fréquente de l'instrument de référence pour l'évaluation du poids qu'est la balance.

L'objectif de notre étude était d'étudier la valeur prédictive du périmètre brachial (PB) et du périmètre du mollet (PM) pour le dépistage des nouveau-nés de faible poids (PN<2500g).

Méthodologie. – Ce travail a porté sur une population de 1152 nouveau-nés issue de grossesses monofoetales dont 216 de poids inférieur à 2500g et 936 dont le poids de naissance est compris entre 2500 et 4000g. Ils ont bénéficié d'une mesure du PB, du PM et d'une évaluation de leur poids dans les 24 heures qui ont suivi l'accouchement.

Résultats. – Un PB ou un PM inférieur à 10 cm est très fortement prédictif d'un faible poids de naissance. La mesure du PB a une sensibilité de 97,2 %, une spécificité de 90,4 %, une valeur prédictive positive de 70 %, une valeur prédictive négative de 99,3 %, un indice de Youden de 0,88 et un rapport de vraisemblance positive de 9,7. Quant au PM, il a une sensibilité de 85,18 %, une spécificité de 95,6 %, une valeur prédictive positive de 85,19 %, une valeur prédictive négative de 96,6 %, un indice de Youden à 0,82 et un rapport de vraisemblance positive de 21,25.

Conclusion. – Un PB ou un PM inférieur à 10 cm à la naissance est un très bon indicateur du faible poids du nouveau-né. Leur mesure pourrait constituer une alternative à la pesée dans les zones à moyens limités pour dépister ces catégories à risque.

P122

Le diabète maternel et ses conséquences chez le nouveau-né

M. Stamatini, R. Iliescu, M. Alboi, A.G. Dimitriu

Université de Médecine et Pharmacologie, Iasi, Roumanie

Objectif. – Les problèmes des nouveau-nés (n.n.) de mère diabétique dans un Service de Réanimation Néonatale niveau III en Roumanie.

Matériel et méthode. – Étude prospective sur 69 n.n. de mère diabétique soignés dans notre service, période janvier 2000 – décembre 2006. Critères d'évaluation : le type de diabète maternel, l'âge gestationnel, l'index pondéral, le score d'Apgar, le pH du cordon ombilical, l'accouchement, les données cliniques et métaboliques à la naissance et ultérieurement, l'évaluation cardiaque et l'évolution. 29 n.n. ont été réévalués 6 – 12 mois plus tard.

Résultats. – 49,3 % cas diabète maternel avant la grossesse et 50,7 % diabète gestationnel, mal suivi jusque' à 66,6 %. L'âge gestationnel : 29-42 semaines avec la prématurité en pourcentage de 55 %. Le score d'Apgar et le pH du cordon ombilical font l'épreuve d'une asphyxie périnatale chez 10,2 % n.n.. 30,4 % cas ont développés détresse respiratoire, 13 % nécessitant ventilation assistée. Les hypoglycémies les 2 premières heures de vie ont été retrouvées chez 42 % n.n., à répétition pour 20 % n.n. après 24 h. L'examen cardiologique complet (clinique, électrocardiographie, échographie) indique une atteinte cardiaque chez 55 n.n. cardiomyopathie hypertrophique septale (69,2 %) et concentrique (30,8 %), 23 n.n. présentant également des troubles de relaxation ventriculaire. La mortalité a été 4,3 % (syndrome plurimalformatif 2 cas, prématurité extrême 1 cas). La réévaluation faite entre 6-12 mois chez 29 n.n. montre rémission cardiaque complète 15 cas (troubles de relaxation ventriculaire inclus) et une réduction importante de la cardiomyopathie 12 cas, avec un développement neurologique normal.

Conclusions. – Malgré les multiples complications chez un n.n. de mère diabétique, l'évolution a été favorable dans la plus part de cas. Le but reste de minimiser le risque périnatal par maintenir le diabète en équilibre pendant la grossesse.

SFP / Douleur en néonatalogie

P123

Gestes invasifs et traitements analgésiques chez les nouveaux-nés en réanimation

R. Carbajal^a, A. Rousset^b, B. Marchand^c, S. Coquery^d, P. Nolent^a, S. Ducrocq^e, C. Saizou^f, A. Lapillonne^g, M. Granier^h, P. Durandⁱ, R. Lencien^j, A. Courso^k, P. Hubert^l, L. De Saint Blanquat^m, P. Cimermanⁿ, R. Shanklandⁿ, D. Annequin^a

^aHôpital d'enfants Armand Trousseau. AP-HP, Paris, France

^bCHI André Grégoire, Montreuil, France

^cCHI, Créteil, France

^dHôpital Antoine Bécère AP-HP, Clamart, France

^eHôpital Cochin-Port Royal, AP-HP, Paris, France

^fHôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

^gHôpital St Vincent de Paul, réanimation néonatale, AP-HP, Paris, France

^hCH du Sud Francilien Louise Michel, Evry, France

ⁱHôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^jCH Poissy St Germain, Poissy, France

^kCentre Hospitalier René Dubos, Pontoise, France

^lHôpital Necker. Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

^mHôpital St Vincent de Paul, réanimation chirurgicale, AP-HP, Paris, France

ⁿCNRD. Hôpital Trousseau, Paris, France

Contexte. – Le séjour en réanimation nécessite la pratique de gestes invasifs. Des recommandations ont été récemment publiées pour la prise en charge de la douleur des gestes chez les nouveau-nés.

Objectif. – Déterminer le nombre de gestes douloureux et de gestes essentiellement stressants et les pratiques analgésiques chez les nouveau-nés admis dans les unités de réanimation.

Méthodologie. – Sur une période de deux mois, nous avons recueilli prospectivement des données sur tous les gestes invasifs réalisés du 1er au 14ème jour d'hospitalisation chez les nouveau-nés admis dans 13 unités de réanimation de la région Ile de France. Etude EIPPAIN.

Résultats. – 430 nouveau-nés ont été inclus dans l'étude. Les moyennes \pm DS pour l'âge gestationnel, le poids de naissance, le score CRIB et le nombre de jours de participation à l'étude ont été respectivement de 33.0 \pm 4,6 SA, 1962 \pm 957 g, 2,21 \pm 3,0, et 8,4 \pm 4,6 jours. 126 nouveau-nés ont été hospitalisés plus de 14 jours. 60969 gestes ont été réalisés chez tous les nouveau-nés, 30018 ont été considérés comme douloureux et 30951 comme essentiellement stressants (potentiellement douloureux). Ces chiffres représentent seulement la première tentative effectuée pour le geste. Les médianes (extrêmes) pour tous les gestes, les gestes douloureux et les gestes stressants par enfant étaient respectivement de : 115 (4-613), 53 (2-274), et 51 (1-393). La moyenne \pm DS et la médiane (extrêmes) du nombre de gestes par nouveau-né et par jour ont été 17 \pm 9,2 et 16 (0-62). Les 5 gestes douloureux les plus fréquents ont été les aspirations trachéales : 9883 (32,9 % des gestes douloureux), les ponctions au talon : 8396 (28 %), le retrait des adhésifs : 5376 (17,9 %), les ponctions veineuses et poses de voie veineuse : 1333 (4,4 %) et les poses de sondes nasogastriques : 1037 (3,4 %). Un traitement antalgique a été donné avant 27,4 % des gestes douloureux. Une sédation et/ou une analgésie continue a été administrée pour 38,9 % des gestes douloureux. Globalement, 60,4 % des gestes douloureux ont été réalisés avec un analgésique donné spécifiquement pour le geste et/ou avec un traitement sédatif ou antalgique en continu.

Conclusions. – Il est urgent de réduire le nombre de gestes invasifs et la douleur provoquée par ces gestes chez les nouveau-nés en réanimation.

P124

Opinion du personnel de réanimation sur la douleur du nouveau-né

N. Minart^a, P.Y. Boëlle^b, M. Dervillers^c, B. Marchand^d, V. Debuque^e, B. Sgaggero^f, M. Delespine^g, E. Gasq^h, C. Roseⁱ, K. Pouvellé^j, A.M. Ferreira^k, M.C. Nanquette^c, L. Riquier^l, G. Laigle^m, P. Cimermanⁿ, J.L. Chabernaude^f, A. Ayachi^e, K. Kessous^g, V. Larzul^l, J. Lavaud^c, R. Carbajalⁿ

^aHôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France

^bHôpital St Antoine, AP-HP, Paris, France

^cHôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

^dCHI, Créteil, France

^eCHI André Grégoire, Montreuil, France

^fHôpital Antoine Bécère, AP-HP, Clamart, France

^gHôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

^hCH du Sud Francilien Louise Michel, Evry, France

ⁱCH René Dubos, Pontoise, France

^jHôpital St Vincent de Paul, réanimation chirurgicale, AP-HP, Paris, France

^kCH Poissy St Germain, Poissy, France

^lHôpital St Vincent de Paul, réanimation néonatale, AP-HP, Paris, France

^mHôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

ⁿHôpital d'enfants Armand Trousseau. AP-HP, Paris, France

Contexte. – Bien qu'un grand intérêt pour la douleur du nouveau-né soit apparu ces 15 dernières années, les études montrent encore un décalage entre les connaissances et les pratiques cliniques. L'avis des soignants sur la douleur des gestes chez le nouveau-né semble très important pour mieux comprendre les pratiques analgésiques et pour développer des stratégies solides et réalistes destinées à réduire la douleur des nouveau-nés.

Objectif. – Déterminer l'estimation des soignants de la douleur induite par les gestes chez les nouveau-nés et les facteurs influençant leurs estimations.

Méthodes. – Un questionnaire a été distribué à 923 soignants travaillant dans 13 unités de réanimation de niveau III de la région Ile de France. Les soi-

gnants ont estimé la douleur (échelle de 0 à 100) ressentie par un nouveau-né lors de 19 gestes fréquents, s'ils étaient réalisés sans analgésie. Etude EPIPAIN.

Résultats. – 652 soignants (71 %) ont répondu : 21 % de médecins, 66 % d'infirmières, 12 % d'aides-soignantes ; 82 % étaient de sexe féminin. L'analyse univariée a montré des scores de douleur estimée plus bas chez les médecins comparés aux infirmières et aides-soignantes ($p < 0,0001$), chez les hommes comparés aux femmes ($p = 0,01$). Une tendance vers des scores plus bas a été trouvée chez les soignants ayant des enfants ($p = 0,086$).

Dans l'analyse multivariée, les scores étaient plus bas chez les médecins comparés aux infirmières et aides-soignantes ($p < 0,0001$), et chez les soignants les plus jeunes ($p = 0,03$) ; les autres variables n'étaient pas statistiquement significatives.

Conclusions. – Beaucoup de gestes fréquemment réalisés chez les nouveau-nés des unités de réanimation sont considérés comme extrêmement douloureux par les soignants. La douleur estimée par les médecins est plus basse que celle des infirmières ou aides-soignantes.

P125

Sédation, analgésie et curarisation chez les nouveau-nés en ventilation mécanique

R. Carbajal^a, P. Nolent^a, C. Danan^b, C. Saizou^c, M. Granier^d, R. Lenclen^e, P. Hubert^f, A. Rousset^g, S. Coquery^h, S. Ducrocqⁱ, C. Huon^j, P. Durand^k, A. Courso^l, L. De St Blanquat^m, P. Cimerman^a, D. Annequin^a

^aHôpital d'enfants Armand Trousseau, AP-HP, Paris, France

^bCHI, Créteil, France

^cHôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

^dCH du Sud Francilien Louise Michel, Evry, France

^eCH Poissy St Germain, Poissy, France

^fHôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

^gCHI André Grégoire, Montreuil, France

^hHôpital Antoine Beclère, AP-HP, Clamart, France

ⁱHôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France

^jHôpital St Vincent de Paul, réanimation néonatale, AP-HP, Paris, France

^kHôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^lCH René DUBOS, Pontoise, France

^mHôpital St Vincent de Paul, réanimation chirurgicale, AP-HP, Paris, France

Contexte. – Il n'existe pas de recommandations claires concernant la sédation/analgésie continue des nouveaux-nés ventilés.

Objectif. – Déterminer les pratiques cliniques de sédation, d'analgésie et de curarisation effectuées chez les nouveau-nés ventilés.

Méthodes. – Sur une période de deux mois, nous avons recueilli prospectivement des données concernant tous les nouveau-nés ventilés admis dans 13 unités de réanimation de niveau III de la région Ile de France du 1er au 14ème jour d'hospitalisation. Etude EPIPAIN

Résultats. – 303 nouveau-nés ventilés ont été inclus dans l'étude. 211 (69,6 %) ont reçu une sédation/analgésie avec une grande variabilité selon les unités. (de 16,7 % à 90,9 %). 189 ont reçu un ou plusieurs morphiniques. Le temps total de sédation/analgésie a été respectivement, plus long, égal et plus court que le temps total de ventilation chez 8,5 %, 5,7 %, et 85,8 % des patients.

Conclusions. – 70 % des nouveau-nés ventilés ont reçu une perfusion continue d'un sédatif ou d'un analgésique. Les morphiniques et le midazolam sont administrés à certains nouveau-nés pendant plus de 14 jours.

P126

Prémédication pour l'intubation du nouveau-né : Pratiques des SMUR pédiatriques

A. Ayachi^a, J.L. Chabernaud^b, K. Kessous^c, V. Larzul^d, J. Lavaud^e, P. Cimerman^f, D. Annequin^f, R. Carbajal^f

^aCHI André Grégoire, SMUR pédiatrique, Montreuil, France

^bHôpital Antoine Beclère, SMUR pédiatrique, AP-HP, Clamart, France

^cHôpital Robert Debré, SMUR pédiatrique, AP-HP, Paris, France

^dCH René Dubos, SMUR pédiatrique, Pontoise, France

^eHôpital Necker, SMUR pédiatrique, AP-HP, Paris, France

^fHôpital d'enfants Armand Trousseau, AP-HP, Paris, France

Aucune recommandation claire n'a été publiée à ce jour sur la sédation analgésique pour l'intubation endotrachéale du nouveau-né et les pratiques varient considérablement selon les équipes.

Objectif. – Décrire les pratiques cliniques de prémédication lors des intubations réalisées chez les nouveau-nés lors des transports par les SMUR pédiatriques.

Méthodologie. – De données ont été recueillies au cours d'une période de deux mois concernant toutes les intubations réalisées chez les nouveau-nés transportés par les 5 SMUR de la région Ile-de-France. Etude EPIPAIN

Résultats. – 478 nouveau-nés ont été transportés par les SMUR pédiatriques. Parmi eux, 94 ont été intubés par les SMUR. 81 nouveau-nés (86 %) ont été oxygénés avant l'intubation.

Une sédation et/ou analgésie avant l'intubation ont été administrées à 60 (63,8 %) nouveau-nés. Les moyennes (DS) pour l'âge gestationnel, le poids de naissance et l'APGAR à 5 minutes pour les nouveau-nés prémédiqués et non prémédiqués ont été respectivement de : 36,2 (3,7) semaines et 32,7 (3,8) semaines, $p < 0,0001$; 2718 (836) grammes et 1865 (700) grammes, $p < 0,0001$; 9,2 (1,8) et 7,9 (2,1), $p = 0,004$. L'âge médian (interquartile) au moment de l'intervention du SMUR pour les nouveau-nés prémédiqués et non prémédiqués a été respectivement de : 4,7h (2,4-194,0) et 0,6h (0-3,6), $p < 0,0001$.

Les médicaments utilisés pour les prémédications ont été sufentanyl seul ($n = 1$, 1,1 %), sufentanyl+midazolam ($n = 22$, 23,4 %), midazolam seul ($n = 32$, 34 %), midazolam+morphine ($n = 1$, 1,1 %), midazolam+nalbuphine ($n = 1$, 1,1 %), morphine seule ($n = 2$, 2,1 %), et diazépam seul ($n = 1$, 1,1 %). 54 (57,4 %) intubations ont été réussies après une tentative, 30 (31,9 %) après 2 tentatives, 7 (7,4 %) après 3 tentatives, et 3 (3,2 %) après 4 tentatives.

Une prémédication pour l'intubation a été utilisée chez 8/26 (30,8 %) nouveau-nés de moins de 33 semaines d'âge gestationnel, chez 20/30 (66,7 %) nouveau-nés de 33 à 36 semaines, et chez 33/38 (86,8 %) nouveau-nés de plus de 36 semaines.

Conclusions. – Plus de 60 % des nouveau-nés ont reçu un sédatif et/ou un analgésique avant une intubation endotrachéale par les SMUR. Les nouveau-nés prémédiqués sont plus matures, pèsent plus, ont des scores d'APGAR plus élevés et sont plus âgés au moment de l'intubation que les nouveau-nés non prémédiqués.

P127

Sondes gastriques chez les nouveau-nés en réanimation : pratiques analgésiques

V. Biran^a, C. Rose^b, K. Pouvelle^c, A.M. Ferreira^d, M.C. Nanquette^a, L. Riquier^e, G. Laigle^e, B. Sgaggero^f, B. Marchand^g, E. Gasq^h, V. Dubucheⁱ, M. Delespine^j, N. Minart^k, M. Dervillers^l, P. Thibault^a, R. Carbajal^a

^aHôpital d'enfants Armand Trousseau, AP-HP, Paris, France

^bCH René Dubos, Pontoise, France

^cHôpital St Vincent de Paul, réanimation néonatale, AP-HP, Paris, France

^dCH Poissy St Germain, Poissy, France

^eHôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

^fHôpital Antoine Beclère, AP-HP, Clamart, France

^gCHI, Créteil, France

^hCH du Sud francilien Louise Michel, Evry, France

ⁱCHI André Grégoire, Montreuil, France

^jHôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

^kHôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France

^lHôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

La pose d'une sonde gastrique est un geste douloureux chez les nouveau-nés. De recommandations récentes préconisent l'utilisation de moyens non pharmacologiques pour prévenir la douleur de ce geste chez les nouveau-nés.

Objectif. – Évaluer les pratiques analgésiques lors de la pose de sondes gastriques chez les nouveau-nés admis en réanimation.

Méthodologie. – Sur une durée de 2 mois, nous avons recueilli des données sur les poses de sondes gastriques réalisées, de l'admission jusqu'au 14ème jour d'hospitalisation chez tous les nouveau-nés admis dans 13 unités de réanimation de la région Ile-de-France. Etude EPIPAIN

Résultats. – Sur les 430 nouveau-nés inclus dans l'étude, 372 (86,5 %) ont eu une sonde gastrique pendant leur séjour. Les moyennes \pm DS pour l'âge gestationnel, le poids de naissance, le score CRIB et le nombre de jours de partici-

pation dans l'étude pour les nouveau-nés ayant eu et n'ayant pas eu de pose de sonde ont été respectivement :

32,7±4,6 et 35,0±4,6 semaines d'aménorrhée, $p < 0,001$; 1888±939 et 2442±947 grammes, $p < 0,001$; 2, 16±2,9 et 2,54±3,6, $p = 0,46$; et 8,8±4,6 et 5,7±4, 1 jours, $p < 0,001$. Au total, il y a eu 1037 poses de sonde gastrique. Pour les nouveau-nés qui ont eu une sonde gastrique, la médiane (interquartile) du nombre de sondes gastriques était de 2 (1-4). La médiane (IQ) du ratio nombre de jours de participation/nombre de poses de sondes a été de 3 (2-5) jours par pose de sonde. Un moyen analgésique a été utilisé lors de 119 (11,5 %) poses de sondes gastriques : paracétamol = 1 (0,1 %), morphiniques = 5 (0,5 %), solutions sucrées = 33 (3,2 %), téatine = 58 (5,6 %) et association téatine/solutions sucrées = 22 (2,1 %). L'utilisation de traitements analgésiques non pharmacologiques a varié de 0 à 35 % selon les unités de réanimation. 154 sondes gastriques (14,8 %) ont été posées chez des nouveau-nés recevant une sédation/analgésie en continue. Globalement, 258 (24,9 %) poses de sonde ont été réalisées avec un analgésique donné avant le geste et/ou avec une sédation / analgésie continue.

Conclusions. – Bien que des recommandations préconisent l'utilisation d'une technique non pharmacologique pour diminuer la douleur induite par la pose de sonde gastrique chez les nouveau-nés, l'emploi de cette technique reste encore rare dans les unités de réanimation.

P128

Ponctions au talon et pratiques analgésiques en réanimation néonatale

B. Sgaggero^a, V. Debuche^b, B. Marchand^c, N. Minart^d, M. Dervillers^e, M. Delespine^f, E. Gasq^g, C. Rose^h, M.C. Nanquetteⁱ, K. Pouvellé^j, A.M. Ferreira^k, G. Laigle^l, L. Riquier^m, P. Cimermanⁱ, R. Carbajalⁱ

^aHôpital Antoine Bécélère, AP-HP, Clamart, France

^bCHI André Grégoire, Montreuil, France

^cCHI, Créteil, France

^dHôpital Cochin Port Royal, AP-HP, Paris, France

^eHôpital Necker, Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

^fHôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

^gCH du Sud Francilien Louise Michel, Evry, France

^hCH René Dubos, Pontoise, France

ⁱHôpital d'enfants Armand Trousseau, AP-HP, Paris, France

^jHôpital St Vincent de Paul, réanimation chirurgicale, AP-HP, Paris, France

^kCH Poissy St Germain, Poissy, France

^lHôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^mHôpital St Vincent de Paul, réanimation néonatale, AP-HP, Paris, France

La ponction au talon est un geste douloureux fréquent chez les nouveau-nés. Des recommandations récentes préconisent l'utilisation de moyens analgésiques pour prévenir la douleur de ce geste.

Objectif. – Déterminer la fréquence des ponctions au talon chez les nouveau-nés admis dans les unités de réanimation et évaluer les pratiques analgésiques actuelles.

Méthodologie. – Nous avons recueilli des données concernant toutes les ponctions au talon pratiquées de l'admission jusqu'au 14^{ème} jour d'hospitalisation chez tous les nouveau-nés admis sur une période de deux mois dans 13 unités de réanimation de niveau III de la région Ile-de-France. Etude EPIPPAIN

Résultats. – Sur les 430 nouveau-nés suivis durant la période de l'étude, 407 (94,7 %) ont eu une ponction au talon. Les moyennes ± DS pour l'âge gestationnel, le poids de naissance, le score CRIB et le nombre de jours de participation à l'étude pour les nouveau-nés ayant eu une ponction au talon ont été respectivement : 32,8±4,6 semaines d'aménorrhée, 1926±947 grammes, 2,2±2,9, et 8,5±4,7 jours. Sur les 407 nouveau-nés ayant eu une ponction au talon, 25 sont décédés pendant l'étude. Au total, il y a eu 8396 ponctions au talon. Pour l'ensemble des enfants qui ont eu une ponction au talon, la médiane du nombre de ponctions était de 16 (1-95). Ces chiffres étaient de 35 (1-95) pour les 29 semaines d'aménorrhée, 19 (1-55), pour les nouveau-nés de 30 à 32 SA, 10 (1-57) pour ceux de 33 à 36 SA : et 7 (1-59), pour les > 36 SA. Les nouveau-nés étaient respectivement en ventilation conventionnelle, en ventilation non invasive ou en ventilation spontanée lors de 46,4 %, 25,7 % et 27,9 % des ponctions au talon.

Globalement, les ponctions au talon ont été réalisées avec un traitement médicamenteux dans 1,3 % des cas, un traitement non pharmacologique dans 42,5 %, l'association des deux dans 0,3 % et sans aucun traitement dans 56 %

des cas. L'utilisation d'un traitement antalgique pour les ponctions au talon a varié de 2,4 % à 83,8 % selon les unités.

Conclusions. – La ponction au talon est un geste très fréquent en réanimation. La prise en charge antalgique est loin d'être optimale et de nombreuses variations dans les pratiques analgésiques existent selon les unités de réanimation

P129

Douleur et performances du prélèvement capillaire du dépistage néonatal

L. Pazart^a, S. Marioli^b, V. Steiner^c, Y. Gui^c, B. Wacogne^d, C. Vidali^a, C. Pieralli^d, J. Massol^a

^aCHU St Jacques, Besançon, France

^bCHU St Jacques, pédiatrie, Besançon, France

^cInstitut Supérieur d'Ingénieur de Franche-Comté, Besançon, France

^dInstitut FEMTO-ST, UMR CNRS, Besançon, France

Contexte. – Les nouveau-nés en France doivent bénéficier d'un dépistage systématique après la 72^{ème} heure de vie (phénylcétonurie, hypothyroïdie, hyperplasie congénitale des surrénales, mucoviscidose, drépanocytose). Ce dépistage s'effectue par un prélèvement capillaire au talon. La technique actuelle comporte une piqûre avec une lancette rétractable ; l'écoulement sanguin n'étant pas suffisant, des pressions manuelles successives sont réalisés sur le talon pour récolter les gouttes de sang sur un carton buvard. Cet acte de prélèvement est reconnu douloureux.

Objectifs. – Étudier les performances et préciser les causes de la douleur de la technique actuelle de prélèvement dans le but de concevoir un nouveau dispositif de prélèvement pour le dépistage néonatal.

Matériels et méthodes. – Observation par un investigateur unique et indélébile des actes de dépistage de 55 nouveau-nés à terme : préparation du geste, réalisation du prélèvement, douleur de l'enfant (échelle DAN), qualité du remplissage des cartons buvard.

Résultats principaux. – 18 % des tests de dépistage ont été réalisés avant la 72^{ème} heure. Toutes les piqûres ont été localisées sur les faces latérales du pied. 3 enfants ont dû être repiqués pour insuffisance d'écoulement sanguin. 69 % des enfants ont exprimé une douleur pendant le geste. Cette douleur est apparue dans un tiers des cas au moment de la piqûre et dans 64 % des cas au moment de la pression du talon. La douleur s'est estompée en moins de 5 minutes après le geste pour 89 % des enfants. Le remplissage des cartons buvard était satisfaisant dans 94 % des cas pour tester une fois chaque maladie mais il s'est avéré systématiquement insuffisant pour effectuer un re-test éventuel.

Conclusions. – La pression du talon est la cause principale de la douleur du geste de dépistage néonatal. La variabilité du remplissage des cartons buvard limite leurs possibilités d'exploitation. Ces observations ont permis d'élaborer les caractéristiques d'un nouveau dispositif de dépistage en cours d'étude dans le cadre d'un PHRC.

SFP / Génétique

P130

Syndrome PHACES : fréquence des malformations associées, origine vasculaire de l'atteinte cérébrale : étude de 15 cas

M. Piram^a, N. Boddaert^b, F. Brunelle^b, C. Bodemer^b, Y. De Prost^b, D. Hamel-Teillac^b

^aHôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^bHôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

L'acronyme PHACES associe une malformation de la fosse Postérieure, un Hémangiome facial de grande taille, des anomalies Artérielles, Cardiaques, oculaires (Eyes), Sternales ou du raphé Supra ombilical. Le but de cette étude était de préciser les malformations et leur fréquence, et d'étudier les anomalies cérébrales associées.

Étude rétrospective et prospective des dossiers d'enfants présentant un hémangiome facial touchant au moins 2 territoires du nerf V, vus en Dermatologie de 1987 à 2006. Le terme PHACES a été retenu lorsqu'une autre des malformations de l'acronyme était présente : nous comparons nos données à 3 séries de la littérature. Les IRM cérébrales ont été relues et analysées.

15 patients âgés de 21 jours à 5,6 ans répondaient à nos critères. Le suivi moyen était de 1, 7 ans. L'hémangiome était télangiectasique (n= 8) ou tubéreux (n=7). Il était congénital 12 fois, atteignait 13 fois le territoire V1, 10 fois le V2 et 10 fois le V3, 6 fois le V1V2V3 ; il était bilatéral 4 fois, en hémibarbe 3 fois et en barbe 2 fois, à gauche 11 fois (droite n=8). On notera un déficit en GH et une fente labiale.

Des anomalies ORL ou de la ligne médiane sont fréquentes. Un autre cas de déficit en GH a été décrit. La lecture des IRM cérébrales (n=9) a montré 3 types d'anomalies : 1/une prise de contraste anormale intra-cérébrale 2/des anomalies des artères cérébrales. 3/des anomalies à type de surélévation du V4 associé à une dysplasie vermienne et à une hypoplasie cérébelleuse pouvant correspondre à une anomalie vasculaire anténatale (faux Dandy Walker). Tout patient porteur d'un hémangiome de grande taille du visage doit faire évoquer un syndrome PHACES. Nous proposons un bilan paraclinique comportant une échographie cardiaque, une angioIRM cérébrale, un angioTDM cervicothoracique et une radiographie sternale. Lorsque l'hémangiome est localisé en barbe ou hémibarbe, le risque d'une association avec une atteinte laryngée est important.

P131

Syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), retard mental et délétion du gène STK11

V. Drouin-Garraud^a, O. Mouterde^a, A. Charollais^a, C. Martin^a, T. Frebourg^b

^aHôpital Charles Nicolle, Rouen, France

^bINSERM U 614, Rouen, France

Le SPJ est une polyposose hamartomateuse se révélant classiquement par des prolapsus rectaux, des douleurs abdominales, une anémie ferriprive ou des rectorragies. Il existe une lentiginose péri-orificielle. Cette hamartomatose expose à des risques de cancers digestifs, de l'ovaire, du testicule, du col de l'utérus, du pancréas, du sein et de la thyroïde. Le SPJ résulte de mutations hétérozygotes inactivatrices du gène STK11 localisé en 19p13.3. En 2004, nous avons rapporté le premier cas de délétion génomique hétérozygote emportant complètement le locus STK11 chez un enfant qui présentait un SPJ. Cet enfant présentait un retard des acquisitions que nous avons intégré à une neurofibromatose de type I, portée par ce même enfant. La neurofibromatose était d'origine paternelle et le SPJ d'origine maternelle (Le Meur et al, Eur J Hum Genet, 2004). Un autre enfant présentait également un SPJ avec retard mental. La similarité du phénotype nous a d'emblée fait envisager l'existence d'une délétion du gène STK11. Nous avons analysé chez ce second cas le locus STK11 par la méthode QMPSF, une méthode de dosage génique permettant de voir les anomalies quantitatives hétérozygotes de matériel génétique indétectables par les méthodes classiques basées sur la PCR et la séquence. Cette analyse a confirmé, l'existence d'une délétion hétérozygote du gène STK11. La cartographie délétionnelle, réalisée par la méthode QMPSF, a révélé que, dans les deux cas, cette délétion emportait les 10 exons du gène STK11 et 260 Kb de la région sous-télomérique du chromosome 19p. Or l'implication des délétions des régions sous-télomériques dans l'étiologie des retards mentaux d'origine génétique est clairement établie. Dans le cadre d'une étude collaborative avec une équipe américaine, nous avons analysé 61 familles américaines présentant un SPJ sans mutation du gène STK11, et une analyse par QMPSF n'avait révélé aucune mutation (Sweet et al, JAMA, 2005). Ainsi si les délétions du gène STK11 jouent un rôle mineur dans la genèse du SPJ isolé, nos observations indiquent que leur présence doit être systématiquement envisagée chez un patient présentant un retard mental associé à un syndrome de Peutz-Jeghers voire simplement une lentiginose péribuccale.

P132

Le syndrome Waardenburg Klein familial

M. Marc^a, B. Simionescu^a, C. Marii^a, N. Miu^a, C. Manolache^b

^aHôpital d'enfants, Cluj Napoca, Roumanie

^bL'école spéciale pour les enfants avec surdité, Cluj Napoca, Roumanie

Patients. – Nous présentons les observations cliniques des deux sœurs, chez lesquels les éléments phénotypiques de SWK ont été identifiés. La mère des enfants présente un tableau clinique identique.

Résumé. – Le syndrome Waardenburg – Klein (SWK) est l'expression de certains anomalies génétiques qui influencent la différenciation des crêtes neurales dans la vie embryonnaire. Le syndrome a été décrit du point de vue clinique 40 ans avant la confirmation de l'anomalie génétique, réalisée seulement en 1987.

Ont été identifiées des anomalies au niveau des plusieurs gènes (PAX3, MITF, EDRB), avec plusieurs correspondants phénotypiques, classifiés en 4 types de SWK.

Pour les filles présentées, le diagnostic de SWK de type 1 a été posé. Les deux cas présentent surdité de perception et dystopia canthorum. Une des sœurs associe un albinisme partiel et des anomalies de pigmentation du iris lié à une mutation de la pseudo oncogène KIT.

Conclusion. – L'aspect phénotypique des patientes présentées est complété par le caractère familial, élément définitoire pour le SWK.

P133

Surdité : bilan d'une consultation de génétique clinique

K. Barsotti^a, B. Gilbert-Dussardier^b, J.M. Klossek^b, C. Gohler^b

^aHôpital Saint Louis, La Rochelle, France

^bCHU La Milétrie, Poitiers, France

Introduction. – La surdité est la pathologie sensorielle la plus fréquente au niveau mondial. Un enfant sur 700 naît sourd profond ou sévère, ou développera une surdité importante avant l'âge adulte. C'est une affection hétérogène sur le plan clinique et étiologique qui constitue un problème de santé publique. Les avancées actuelles permettent de penser que 60 à 80 % des surdités précoces sont d'origine génétique.

Objectifs. – Le but de cette étude est de réaliser un état des lieux en se basant sur une démarche clinique afin d'établir une base de données des patients vus en consultation de Génétique. Nous proposons secondairement un bilan pour permettre un diagnostic étiologique précis des surdités ainsi qu'un organigramme de prise en charge afin d'établir un consensus clinique de consultation.

Population et méthodes. – Nous avons étudié de manière rétrospective une série de 143 patients, adultes et enfants, porteurs d'une surdité génétique, vus en consultation au CHU de Poitiers entre 1999 et 2005.

Résultats. – Une majorité de patients est porteuse d'une surdité de perception (88,1 %), bilatérale (88 %) et profonde (51,7 %). Une part importante des cas sont des surdités syndromiques (48,3 %). Parmi les surdités non syndromiques (38,5 %) nous retrouvons 32 cas familiaux et 23 cas sporadiques. 22 patients sont porteurs de mutation dans le gène de la connexine 26 et/ou 30.

Discussion. – La part importante des surdités syndromiques s'explique par l'importance des patients présentant un syndrome d'Usher dans la région Poitou-Charentes et par la spécificité de la consultation de Génétique, qui regroupe les consultations de maladies rares et de dysmorphologie ainsi qu'une activité de conseil génétique. Le bilan étiologique d'une surdité doit prendre actuellement en compte le diagnostic moléculaire comme élément essentiel secondaire à la démarche clinique.

Conclusion. – La connaissance croissante des gènes impliqués montre que la classification clinique pourrait évoluer en classification moléculaire basée sur les corrélations génotype/phénotype et sur des mécanismes moléculaires distincts. La prise en charge des surdités se doit donc d'être pluridisciplinaire. La création de Centre de Références devrait faciliter l'accès aux filières médicales de diagnostic et de soins.

SFP / Oncologie-Hématologie

P134

La drépanocytose : du dépistage à l'enquête familiale

L. Theuriet, A. Deleule, J. Schirrer, M. Raffi, P. Rohrlisch

CHU, Besançon, France

Objectif. – Améliorer la prise en charge de la drépanocytose, aller encore plus loin que la généralisation de son dépistage néonatal (depuis 1999) et de sa prise en charge thérapeutique et préventive (« Recommandations de l'ANAES* » diffusées par la HAS** en septembre 2005). Dans ce but il est possible de proposer un dépistage familial et une prise en charge adaptée des individus seulement transmetteurs. Cette enquête est réalisable grâce au dépistage

néonatal qui identifie les enfants hétérozygotes pour la drépanocytose et permet ainsi de cibler et de contacter les familles à risque. A noter que 5 000 enfants hétérozygotes naissent par an en France.

Méthode. – En Franche-Comté, depuis Janvier 2004, un bilan sanguin familial (NFS, électrophorèse de l'hémoglobine) est réalisé dans le cadre d'une enquête familiale (parents et fratrie) lors de la découverte de chaque nouveau cas d'hétérozygote drépanocytaire, deux mois après la naissance. Deux cas peuvent se présenter. Seul un des parents est hétérozygote ; alors un courrier explicatif sur son statut et celui de l'enfant (accompagné de brochures de l'AFDPHE**) est adressé au médecin traitant qui transmet l'information. Les parents sont tous deux hétérozygotes ; ils sont convoqués pour bénéficier d'explications, d'un conseil génétique, voire d'un diagnostic prénatal pour les grossesses à venir.

Résultats. – Chaque année plus de 14 000 enfants sont dépistés pour la drépanocytose en Franche-Comté. En 2004, 2005 et 2006, il a été découvert respectivement 45, 50 et 65 cas d'enfants hétérozygotes. Toutes les familles ont été contactées et plus de 70 % ont répondu et accepté le dépistage chaque année. Cette enquête a permis en 2005 de découvrir un couple dont le père et la mère sont hétérozygotes et donc à risque d'avoir un enfant homozygote drépanocytaire.

* ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

** HAS : Haute Autorité de santé

*** AFDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

P135

Complications aiguës chez les enfants drépanocytaires : étude rétrospective sur 6 ans

S. Benfetima, S. Remache, N. Djebbar, H. Soltani, A. Sedira, H. Allas
EHS SMK, Constantine, Algérie

Les syndromes drépanocytaires regroupent un ensemble de maladies de l'hémoglobine très graves de part leurs complications. Il s'agit d'anémies hémolytiques constitutionnelles dont le facteur commun est la présence d'une hémoglobine anormale : hbS. L'évolution est marquée par des hémolyses répétées, des infections graves et surtout par des crises vaso-occlusives.

Objectifs. – Présenter et commenter les différentes complications aiguës ayant motivés l'hospitalisation d'enfants drépanocytaires dans un service de pédiatrie générale en appréciant la qualité de leur prise en charge.

Matériel et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective sur 6 ans concernant 120 admissions de patients drépanocytaires homozygotes ou doubles hétérozygotes traités dans notre service de 1999 à 2004 pour une complication aiguë de leur pathologie.

Résultats. – La moyenne d'âge globale est de 9 ans avec un sexe ratio proche de 1 ; un pourcentage important de malades (80 %) a été admis initialement pour une crise vaso-occlusive le plus souvent de siège osseux, 11 % pour une anémie aiguë et 9 % pour d'autres causes. 15 % des patients présentent dès leur admission ou lors de leur hospitalisation des complications infectieuses. Des critiques concernant la prise en charge des patients seront notés.

Conclusion. – La drépanocytose est la plus fréquente des hémoglobinopathies rencontrées dans notre pays. Les crises vaso-occlusives restent la manifestation la plus fréquente et la plus invalidante. La prise en charge des patients doit être exigeante mais est limitée dans nos contrées. Le conseil génétique reste la seule arme préventive dont nous disposant

P136

Traitement des accidents hémorragiques chez un enfant hémophile A avec inhibiteur

J. Mattei^a, C. Berger^b, C. Jerome^b, J.L. Stephan^b, J. Reynaud^a, S. Thouvenin^a

^aHôpital Nord, Saint Etienne, France

^bInstitut Cancérologique de la Loire, Saint Etienne, France

Introduction. – Pour traiter les accidents hémorragiques des enfants hémophiles A, on utilise en premier lieu le facteur VIII. Mais lors de la survenue d'un inhibiteur, c'est le facteur VIIa à la dose de 90 à 120 µg/kg toutes les 2 à 3h chez le nourrisson qui est choisi. Nous rapportons le cas d'un enfant chez qui de plus fortes doses plus espacées ont été utilisées avec succès.

Méthode. – Il s'agit d'un garçon hémophile A qui présente une hémorragie cérébrale à l'âge de 3 mois. Durant la prise en charge, il développe un inhibiteur qui conduit à l'instauration d'une tolérance immune par de fortes doses de facteur VIII (ADVATE[®]) puis à l'utilisation de facteur VIIa (NOVOSEVEN[®]) sous couvert duquel on décide de poser une chambre implantable. A l'âge de 7 mois et demi, cette chambre s'infecte et doit être remplacée. Un protocole est établi : facteur VIII 600 UI/kg/jour et facteur VIIa 200 µg/kg juste avant l'intervention puis 120 µg/kg toutes les 2h pendant 12 heures, toutes les 3h pendant 12 heures, toutes les 4h pendant 24 heures et toutes les 6h pendant 3 à 5 jours après la chirurgie. A l'âge de 21 mois, la chambre se réinfecte. Un nouveau protocole utilisant de fortes doses de NOVOSEVEN[®] est mis en place.

Résultats. – Pour l'ablation, l'enfant reçoit 270 µg/kg de facteur VIIa juste avant l'intervention puis 8 et 24 heures après à cause d'un discret hématome. La nouvelle chambre est posée 2 jours après sous couvert de NOVOSEVEN[®] : 270 µg/kg juste avant l'intervention puis 3 fois/jour pendant 48 heures, 2 fois/jour pendant 72 heures et 1 fois/jour pendant 48 heures. Aucun accident hémorragique n'a eu lieu. Ce traitement a également pu être utilisé à fortes doses lors de deux récentes hémorragies du frein de la lèvre supérieure.

Conclusion. – En cas d'hémorragie chez un enfant hémophile avec inhibiteur, l'utilisation de NOVOSEVEN[®] à de fortes doses peut avoir une bonne efficacité clinique, tout en évitant des injections trop fréquentes.

P137

Maladie de Castleman multicentrique associée à une infection à HHV-8

S. Leroy^a, D. Moshous^a, Y. Reguerre^b, D. Canioni^c, A. Gessain^d, C. Picard^e, S. Plancoulaine^f, C. Fieschi^g, E. Oksenhendler^g, A. Fischer^a, S. Blanche^a, J.L. Casanova^e

^aUnité d'Immunologie et d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker, AP-HP, Université Paris-Descartes, Paris, France

^bService d'Hémo-oncologie Pédiatrique, St Denis La Réunion, France

^cService d'Anatomopathologie, Hôpital Necker, AP-HP, Université Paris-Descartes, Paris, France

^dUnité d'Epidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes, Institut Pasteur, Paris, France

^eUnité d'Immunologie et d'Hématologie Pédiatrique, hôpital Necker, AP-HP, et Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, INSERM U550, Université Paris-Descartes, Paris, France

^fLaboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, INSERM U550, Université Paris-Descartes, Paris, France

^gService d'Immunologie Clinique, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Introduction. – La forme multicentrique de la maladie de Castleman (MMC) est une forme de lymphoprolifération rare et inexpliquée chez l'enfant. Une des hypothèses étiologiques est que la MMC serait la conséquence d'une réponse immunitaire anormale aux infections virales, en particulier au virus HHV-8. Cette infection est particulièrement fréquente chez l'enfant dans les zones endémiques pour le sarcome de Kaposi, comme les Comores.

Observation. – Une enfant de 7 ans originaire des Comores a été admise pour une fièvre récurrente associée à une polyadénopathie cervicale, médiastinale et abdominale, une hépatoplénomégalie et un syndrome d'hémophagocytose. La biopsie ganglionnaire a mis en évidence une MMC de forme anatomopathologique mixte (avec des contingents plasmocytaire et hyalino-vasculaire). D'autre part, une infection à HHV-8 a été authentifiée chez cette patiente à la fois dans le ganglion et le sang par PCR. Un bilan immunologique détaillé n'a pas montré de déficit immunitaire « classique » sous-jacent. Compte-tenu de la sévérité de la maladie et de son pronostic défavorable, la patiente a reçu 4 cures d'une chimiothérapie associant Etoposide et Rituximab, auxquelles elle a bien répondu. Une rechute 6 mois plus tard a conduit à renouveler le même traitement avec obtention d'une rémission complète depuis maintenant 7 mois.

Discussion. – À partir de cette observation, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature par recherche électronique dans les bases de données MedLine et Google Scholar entre 1956 et 2006. Parmi les 425 articles identifiés, nous avons retrouvé 22 observations de MMC pédiatriques. Aucun déficit immunitaire classique n'a été décrit chez ces patients. Les analyses virales par PCR sur les biopsies ganglionnaires réalisées chez deux enfants, étaient négatives pour le virus HHV-8.

Conclusions. – Cette observation est la première à rapporter l'association entre la MMC et une infection à HHV-8 chez l'enfant. Bien qu'aucun déficit immunitaire classique n'ait été retrouvé chez ce patient, ce cas clinique vient appuyer l'hypothèse étiologique actuelle de la MMC chez l'enfant : une prédisposition génétique responsable d'une réponse anormale aux infections virales pourrait être à l'origine de la survenue de la MMC.

P138

Syndrome de Griscelli de type II à propos de cinq observations

S. Thouvenin^a, C. Galambrun^b, P. Lutz^c, G. De Saint Basile^d, J.L. Stephan^e

^aCHU, Saint Priest en Jarez, France

^bCHU la Timone, Marseille, France

^cCHU, Strasbourg, France

^dInserm U429, Paris, France

^eCHU, Saint Etienne, France

Objectifs. – Le syndrome de Griscelli, de transmission autosomale récessive, associe un albinisme oculo-cutané partiel par dilution pigmentaire et un déficit immunitaire variable. Le défaut génétique en Rab27a (GDS de type II), impliqué dans le transport des mélanosomes et dans la cytotoxicité T/NK, se caractérise par des poussées d'activation macrophagique d'évolution parfois dramatique. Nous rapportons 5 observations de cette maladie rare, afin de rappeler les différentes facettes de cette affection curable par la transplantation médullaire.

Patients et résultats. – Cinq dossiers (4 F / 1 M) ont été étudiés. Deux enfants sont issus de la même fratrie. Deux sont d'origine algérienne et trois, turque.

Le diagnostic prénatal par biopsie de trophoblaste a permis d'instituer un tt précoce par ciclosporine chez un patient puis 1 greffe à 11 mois avec sa sœur génodentique. Pour les autres, l'âge moyen au diagnostic porté sur le phénotype pour 2 ou sur un syndrome d'activation macrophagique -SAM- pour 2 a été de 12 mois (2-28 mois).

Un patient est décédé d'un SAM lié à l'EBV, à 14 mois. Une greffe de MO génodentique intrafamiliale a permis 1 correction complète du défaut génétique chez 3 enfants actuellement en bonne santé avec un recul moyen de 5 ans (2-10 ans). Une fillette a été mise sous CSA à l'âge de 4 mois, a développé une varicelle d'évolution simple à 14 mois puis un sd d'activation lié à l'EBV associé à un syndrome lymphoprolifératif. L'utilisation d'anti-CD20, de CSA et corticoïdes a permis une rémission. Elle est en attente de greffe avec 1 donneur volontaire non apparenté.

Deux enfants ont une délétion homozygote des exons 3 et 4 de Rab27a. Un a une mutation Q118X homozygote. Pour 2, les données moléculaires st en attente.

Discussion & conclusion. – Le défaut en Rab27a s'ajoute à la longue liste des déficits immunitaires dont l'évolution est marquée par des poussées d'activation, souvent liées à l'EBV. La survenue d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire chez un nourrisson doit tjs faire rechercher une maladie génétique sous-jacente. Cette forme d'albinisme doit être repérée tôt par le pédiatre avant la survenue d'une complication. Le diagnostic repose sur l'examen d'un cheveu en MO : il autorise un conseil génétique et permet de programmer une transplantation médullaire, seul traitement curatif.

P139

Déficit immunitaire par défaut d'expression des molécules d'adhésion leucocytaire (LFA1, CR3 et P150-95) à propos de quatre cas

J. Chemli^a, M.R. Barbouche^b, A. Hadj Ali^a, N. Salem^c, S. Hassayoun^a, F. Mallouli^d, M. Bejaoui^d, N. Zouari^a, S. Abroug^a, H. Seboui^c, K. Dallagi^c, A. Harbi^a

^aService de Pédiatrie, CHU Sahloul, Sousse, Tunisie

^bLaboratoire d'immunologie, Institut Pasteur, Tunis, Tunisie

^cService de Néonatalogie, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

^dCentre de Greffe de Moëlle osseuse, Tunis, Tunisie

^eInstitiut Pasteur, Tunis, Tunisie

Le déficit en protéines d'adhésion leucocytaire (PAL) est une maladie héréditaire rare de transmission autosomique récessive. A partir de quatre observations, nous commentons les différentes particularités de cette maladie.

Matériel et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective de quatre observations de déficit en PAL colligées entre 1993 et 2006 au service de pédiatrie du CHU Sahloul de Sousse (Tunisie). Le diagnostic est confirmé chez l'ensemble des patients par une étude de l'immunité cellulaire.

Résultats. – Il s'agit de quatre enfants (trois garçons et une fille) dont deux issus de la même famille. Chez trois patients, la maladie était révélée par des ecthymas gangrenosum récidivants avec la présence à l'hémogramme d'une hyperleucocytose importante à prédominance neutrophile. Chez le patient restant, le diagnostic était porté à l'âge néonatal par un bilan systématique de l'immunité cellulaire réalisé devant la présence d'antécédents de cette maladie chez la sœur. Le déficit d'expression des molécules LFA1, CR3 et P150-95 était ainsi confirmé chez l'ensemble des patients. Ce déficit était total dans trois cas et modéré dans un cas. La prise en charge thérapeutique était uniquement symptomatique avec notamment le traitement des infections cutanées récidivantes par une antibiothérapie appropriée et l'antibioprophylaxie au long cours. Un seul patient a pu bénéficier d'une greffe de moelle osseuse avec une bonne évolution. Deux patients étaient décédés, à l'âge de quatre mois (fille avec déficit complet) et de neuf ans (garçon avec déficit modéré) dans un tableau d'infection sévère.

Conclusion. – Le déficit en PAL est une affection grave pouvant engager le pronostic vital. Le seul traitement curatif demeure la greffe de la moelle osseuse. Le traitement préventif repose sur le conseil génétique et le diagnostic anténatal précoce.

P140

Le syndrome d'Omenn à propos d'une observation révélée par une érythrodermie néonatale, intérêt d'un diagnostic précoce

M. Taghian^a, P. Thierry^a, B. Coupé^a, P. Girardin^a, N. Haghiri^a, A. Langlais^a, E. Puzenat^b, P. Rohlich^b

^aCHI de la Haute Saône, VESOUL, France

^bCHU, Besançon, France

Cas clinique. – Bastien, 2ième enfant du couple, non consanguin, (1er enfant, bien portant), issu d'une grossesse sans particularité. Naissance par voie basse à 32 SA Eutrophie.

État cutané à la naissance. – Impressionnant : érythrodermie diffuse, macération, plaques verdâtres sur le tronc et cuir chevelu, absence d'ectropion et de lésion endo-buccale. L'enfant bénéficie d'une antibiothérapie IV et des soins locaux... avec amélioration. Apparition d'une éruption vésiculeuse, pustuleuse diffuse, évolution vers une xérose, avec des lésions eczématiformes, pachydermie. Finalement ; les différents bilans infectieux et inflammatoires reviennent négatifs.

Biopsies de peau à J2 et J18. – Infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes, d'histiocytes parfois pigmentés, de macrophages et des éosinophiles. Absence de signe infectieux ou en faveur d'une maladie bulleuse ou de surcharge ou d'histiocytose. Parallèlement, il existe une leucopénie relative avec une neutropénie, une lymphopénie et une hyperéosinophilie de 11 % (1319/mm³) à J1 à 63 % à (5311/mm³) à J25. La radiographie pulmonaire est jugée normale ainsi que l'échographie abdominale. L'enfant garde un bon état général, une croissance correcte sans trouble digestif.

Le Bilan immunitaire montre une hypogammaglobulinémie, une hyper IgE, une lymphopénie B et T touchant les CD 4 et les CD 8. Les Lymphocytes circulants sont essentiellement cellules NK matures et immatures et sont autologues (XY) éliminant une GVH materno-fœtale. **Confirmation du déficit immunitaire combiné sévère de type OMENN avec présence de 2 mutations différentes dans le gène RAG-1.** Des mesures préventives (Bactrim, Mycostatine, Ig IV) sont prises. A J80 : allogreffe de moelle osseuse HLA identique (frère aîné 2 ans) sans conditionnement avec excellent résultat.

En conclusion. – En cas d'érythrodermie néonatale sévère persistante avec induration cutanée, alopecie, ..., un bilan immunitaire (hémogramme, dosage des immunoglobulines et étude des sous populations lymphocytaires) doit être envisagé à la recherche d'un déficit immunitaire dont le diagnostic précoce (avant les infections répétées, la diarrhée chronique, l'HSM, les polyadénopathies, le retard de croissance, ...) permet une prise en charge adéquate et un meilleur pronostic.

P141**Bécécite disséminée liée à un déficit en interleukine 12 p40 dans une région du centre Tunisien (Akouda), à propos de quatre cas**

J. Chemli^a, M.R. Barbouche^b, M. Ben Ali^b, I. Benmustapha-Darghouth^b, S. Abdelhak^c, H. Elloumi-Zghal^b, K. Dallagi^d, A. Harbi^a

^aService de Pédiatrie, CHU Sahloul, Sousse, Tunisie

^bLaboratoire d'immunologie, Institut Pasteur, Tunis, Tunisie

^cLaboratoire de génétique humaine, Institut Pasteur, Tunis, Tunisie

^dInstitut Pasteur, Tunis, Tunisie

L'infection disséminée au BCG est une complication rare de la vaccination survenant en règle sur un terrain immunodéficient. Dans ce travail, nous rapportons quatre cas exceptionnels de bécécite disséminée liée à un déficit en interleukine 12 p40 (IL12 p40) dans une région du centre Tunisien (Akouda).

Matériel et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective de quatre cas de bécécite disséminée liée à un déficit en IL12 p40 colligés dans la région d'Akouda entre 1992 et 2002. Le diagnostic est confirmé par l'étude génétique (recherche de mutation du gène IL12B codant pour l'IL12 p40) et le dosage par technique ELISA de l'IL12 p40 dans le surnageant de culture de cellules mononucléées activées.

Résultats. – Il s'agit de deux filles et deux garçons appartenant à trois familles. Il n'existe pas d'antécédents familiaux particuliers en dehors d'une consanguinité parentale confirmée dans une famille au moins. La vaccination par le BCG a été pratiquée chez tous les patients à la naissance. Les symptômes cliniques ont débutés à l'âge de trois mois et l'âge du diagnostic de bécécite disséminée était en moyenne de cinq mois (extrêmes allant de 3 à 8 mois). Le déficit de l'IL12 p40 était confirmé par l'étude génétique qui avait montré la même mutation délétère désignée 297 del 8 au niveau du gène candidat IL12B avec apparition d'un codon stop prématuré et l'absence de protéine IL12p40 était confirmée par dosage ELISA de cette interleukine dans le surnageant de culture de cellules mononucléées activées des malades. Tous les patients avaient reçu un traitement antituberculeux prolongé avec recours à l'interféron gamma dans un cas. L'évolution était favorable chez uniquement deux cas (une fille et un garçon), les deux autres patients étaient décédés. Le décès était survenu dans un cas à un stade évolué de la maladie dans un tableau d'abcès froids multiples et, dans l'autre cas, précipité par une varicelle fulminante disséminée.

Conclusion. – Le déficit en IL12 p40 n'est pas exceptionnel dans la région d'Akouda et est très probablement lié à l'existence d'un effet fondateur. Il est cliniquement hétérogène. Le pronostic dépend de la précocité de prise en charge thérapeutique et de la sévérité des infections. Le traitement préventif repose sur le diagnostic prénatal et le conseil génétique.

P142**Elaboration d'un livret d'information illustré destiné à expliquer la radiothérapie aux enfants**

M.P. Pawliczek^a, A. Huchet^a, C. Segrestan^b, Y. Perel^c, C. Vérité^c, C. Rémy^c, R. Trouette^c, B. Quintard^b

^aHôpital Saint André - CHU, Bordeaux, France

^bUniversité Bordeaux 2, Bordeaux, France

^cHôpital des enfants, Bordeaux, France

Objectifs. – Construire un livret explicatif de la radiothérapie destiné aux enfants devant avoir une radiothérapie ainsi qu'à leurs parents.

Matériel et méthodes. – Entretiens semi-directifs réalisés auprès d'enfants de 6 à 16 ans atteints de divers cancers ainsi qu'à leurs parents. Ces entretiens ont été réalisés dans le service d'oncologie et de radiothérapie du Chu de Bordeaux ainsi qu'à l'hôpital des enfants de Bordeaux.

Résultats. – L'analyse de ces entretiens a permis de spécifier les connaissances, les perceptions et les représentations que les sujets ont de la radiothérapie, ainsi que le retentissement émotionnel que peut avoir un tel traitement.

Il apparaît que si les enfants autant que leurs parents ont une bonne connaissance des objectifs du traitement, beaucoup d'entre eux en méconnaissent les modalités techniques et son organisation pratique. Les parents s'inquiètent principalement pour les risques de séquelles à long terme tandis que les enfants s'interrogent plutôt sur les effets secondaires immédiats ou à court terme de la radiothérapie. Cette analyse a été le point de départ de la construction d'un livret explicatif de la radiothérapie dont le contenu s'articule autour des questions et des préoccupations les plus récurrentes rapportées par les sujets.

Conclusion. – La diffusion de cet outil devrait permettre de faciliter le premier contact des parents et des enfants avec les services de radiothérapie. Cela devrait également améliorer leur vécu du traitement en leur offrant un support d'échange avec les soignants, adapté à leurs préoccupations respectives. Une évaluation prospective de ce livret est actuellement en cours.

P143**Consultation infirmière d'aide à la prise des gélules pour les enfants infectés par le VIH**

G. Vaudre, C. Dollfus, M.D. Tabone, G. Leverger

Hôpital Trousseau, Paris, France

Objectifs. – Le problème de la taille des gélules d'anti-rétroviraux (ARV) que doivent prendre, au long cours, les enfants infectés par le VIH est majeur. Evaluer la faisabilité de la prise de ce traitement avant toute prescription est indispensable. Une consultation spécifique peut y contribuer.

Matériel et méthodes. – Les enfants vus à cette consultation infirmière sont adressés par le pédiatre pour des indications diverses : Initiation de traitement, relais d'une forme buvable ou difficulté suspectée ou constatée quand à la capacité de déglutition de l'enfant. L'utilisation de gélules permet à ces enfants de palier au problème du goût des sirops, d'acquiescer plus d'indépendance ; leur traitement plus facile à transporter (pilulier) et la prise plus discrète contribuent à une meilleure observance. A l'aide de gélules placebo de calibres croissants, fabriquées par la pharmacie de l'hôpital, nous leur apprenons à avaler des gélules. La technique est expliquée et montrée à l'enfant, puis l'exercice se pratique sous une forme ludique, en l'absence des parents, entre l'infirmière et l'enfant. Pour ne pas le décourager, la consultation doit être courte (20 minutes) et si l'objectif n'est pas atteint, il faudra éviter de rester sur un échec. On reviendra au besoin sur la gélule que l'enfant a réussi à avaler avant de terminer la consultation et on le convoquera 15 jours plus tard pour le même exercice jusqu'à l'obtention, si possible, de l'objectif souhaité.

Résultats. – Au total, 18/150 enfants infectés par le VIH suivis dans notre unité ont été vus dans le cadre de cette consultation. Leur médiane d'âge est de 8 ans [3 ; 12]. Le taux de réussite est de 16/18 (89 %) avec un nombre d'essais nécessaires d'1 en moyenne [1 ; 3], avec seulement 2 échecs. L'évaluation à court terme de l'utilisation des gélules est satisfaisante puisque les 16 enfants ont ultérieurement reçu le traitement prévu.

Conclusion. – Grâce à une technique adaptée et à la motivation des jeunes enfants pour avaler des gélules, même de grandes tailles, nous constatons très peu d'échec. Cette proposition peut être élargie à d'autres pathologies nécessitant des traitements difficiles à absorber.

P144**Chimiothérapies per os : amélioration de l'efficacité thérapeutique**

M. Savet^a, I. Paris^a, J.H. Dalle^b, K. Yakouben^b, M. Ouachee Chardin^b, F. Brion^a, A. Baruchel^b, A. Rieutord^a

^aRobert Debré Pharmacie, Paris, France

^bRobert Debré Immuno-Hématologie, Paris, France

En l'absence de produit commercialisé adapté à l'enfant, les chimiothérapies et autres traitements adjuvants per os doivent être formulés et préparés par la pharmacie pour répondre aux besoins thérapeutiques des patients. Pour optimiser ces préparations, il est primordial de répondre aux problèmes inhérents à la pédiatrie c'est-à-dire l'inadéquation entre les besoins, les dosages et les formes galéniques disponibles.

Ce projet a pour objectifs de faciliter l'administration, sécuriser la production et améliorer l'observance.

Par une approche multidisciplinaire nous avons identifié les problèmes les plus critiques et récurrents en hématologie pédiatrique. Cette analyse des risques nous a orientés vers des traitements pour lesquels étaient rencontrés les problèmes suivants :

- multiplicité des doses administrées (busulfan, méthotrexate),
- fractionnements de médicaments surdosés (6 mercaptopurine, 6 thioguanine)
- difficultés d'administration (gélules pour décontamination digestive, colymicine et tobramycine).

Ces problèmes sont à l'origine d'une mauvaise adhésion des enfants à leur traitement. En collaboration avec des laboratoires de développement galénique (AGEPS, CPPR), des formulations optimisées ont été proposées. La production a ensuite été sécurisée au moyen d'une technique analytique innovante non destructive et implantable en ligne : la Spectroscopie Proche InfraRouge (SPIR). Une communication étroite entre les parents, les patients et l'équipe multidisciplinaire a donc été envisagée pour améliorer l'observance.

La SPIR nous a permis d'assurer une sécurisation totale de la production. En effet, les dosages extemporanés avant dispensation sont maintenant effectifs pour les gélules de busulfan de 5 à 40 mg et les mélanges pour décontamination digestive.

Dans la continuité de ce travail, nous envisageons la mise à disposition de gélules de 6 mercaptopurine, de méthotrexate, et de 6 thioguanine à des doses standardisées en fonction des protocoles d'hématologie.

Si cette méthode a été développée pour des médicaments utilisés en hématologie pédiatrique, elle pourrait tout aussi bien, être utilisée pour n'importe quelle préparation magistrale ou hospitalière.

P145

Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire de l'enfant. Expérience de la SFCE

S. Gorde^a, Grosjean^a, O. Oberlin^b, T. Leblanc^c, Y. Perel^d, A. Robert^e, D. Plantaz^f, Y. Bertrand^g, H. Pacquement^h, C. Behar^a, C. Edanⁱ, J.P. Vannier^j, A. Lambilliotte^k, P. Lutz^l, G. Michel^m, J. Landman-Parkerⁿ

^aCHU, Reims, France

^bInstitut Gustave Roussy, Villejuif, France

^cHopital Saint Louis, Paris, France

^dCHU, Bordeaux, France

^eCHU, Toulouse, France

^fCHU, Grenoble, France

^gHopital Debrousse, Lyon, France

^hInstitut Curie, Paris, France

ⁱCHU, Rennes, France

^jCHU, Rouen, France

^kCHU Jeanne de Flandre, Lille, France

^lCHU, Strasbourg, France

^mCHU, Marseille, France

ⁿHopital Trousseau, Paris, France

Objectifs. – Les lymphomes de Hodgkin chez l'enfant en France représentent environ 90 nouveaux cas par an. La survie est actuellement supérieure à 90 %. En 1999, une nouvelle classification des lymphomes a isolé les formes à prédominance lymphocytaire nodulaire. Ce type histologique est caractérisé par la présence de cellules lymphoïdes clonales en « pop corn » CD20+, et la rareté des cellules de Sternberg. Cliniquement on retrouve une majorité de stades localisés d'évolution indolente. Le pronostic est excellent mais on note un risque significatif de tumeurs secondaires en partie liées au traitement. En 2003, la SFCE avait rapporté son expérience (JCO Pellegrino et al, 2003) montrant que certains patients pourraient ne pas recevoir de traitement complémentaire après chirurgie initiale. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'évolution des patients ne recevant pas de traitement complémentaire après adénectomie initiale. Patients : De 1990 à 2005, 55 patients ont été recensés. La présentation était : 43 garçons ; âge médian 10 ans (4-16) ; Stade I n=41, Stade II n=8, Stade III n=5, Stade IV n=1. Sur décision du clinicien et de la famille, 19/41 stade I n'ont pas reçu de traitement après chirurgie initiale (groupe CS), 22 ont reçu un traitement complémentaire (groupe TC) : traitement combiné (n=10), radiothérapie IF (n=3), chimiothérapie (n=9).

Résultats. – 39/41 ont été mis en rémission complète. La médiane de suivi est de 43 mois (2-156). La survie est de 100 %. La survie sans événement (EFS) des patients stade I est 54 % +/- 10, (EFS groupe CS : 42 % +/- 15, EFS groupe TC 63 % +/- 13 ns). Le délai médian de rechute est de 17 mois. Le stade à la rechute est, groupe CS : 5/8 stade I (même site ganglionnaire), 3/8 stade II. Groupe TC : 4/6 stade I, 1/6 stade III, 1/6 stade IV. Un seul enfant a eu une TEP-FDG d'évaluation après chirurgie.

Conclusion. – Pour les patients stade I, l'absence de traitement complémentaire après adénectomie initiale permet d'obtenir un nombre significatif de rémission complète prolongée. Ce résultat justifie une évaluation par un essai

prospectif. Un traitement complémentaire d'intensité modérée sans radiothérapie ni anthracyclines pour les patients stade II ou présentant des ganglions résiduels est en évaluation dans un essai européen.

P146

Gestes douloureux en Onco-hématologie sous Kétamine et MEOPA

R. Tichit, T. Douksi, R. Troncin, F. Bernard, C. Ricard

CHRU, Montpellier CEDEX 5, France

Pour beaucoup d'enfants suivis en Onco-hématologie pédiatrique la douleur provoquée par les ponctions lombaires ou les myélogrammes est la douleur la plus importante qu'ils ont eu à subir pendant leur traitement. Les difficultés à obtenir une analgésie correcte dans certains cas nous ont amené à utiliser la Kétamine associée au MEOPA.

Objectifs. – Evaluer notre pratique des gestes douloureux sous sédation non consciente par Kétamine.

Matériels et méthodes. – Après avoir réalisé une étude rétrospective, nous avons établi une fiche de suivi prospectif. Elle comporte le motif de recours à la Kétamine, les mesures associées (relaxation ...), la posologie des médicaments utilisés, le temps passé par les différents intervenants, la satisfaction des enfants et des parents, les réactions après le geste.

Réalisation du geste : Un jeun de 4 h pour les solides, de 2 h pour les liquides est requis. Une prémédication par midazolam (0,4 mg/kg) et atropine est réalisée. Une relaxation est débutée. L'analgésie commence par l'inhalation du MEOPA. La kétamine est administrée par voie IV par bolus de 0,5 mg/kg, répétée selon la longueur du geste et les besoins de l'analgésie. Le réveil est immédiat. Une surveillance de la SaO₂ est poursuivie 1 heure en chambre. L'enfant peut boire 1 h après, manger 2 h après, rentrer à domicile 3 h après.

Résultats. – Depuis janvier 2001, plus de 800 actes, dont des ponction-biopsies osseuses, ont été réalisés dans le service chez plus de 120 enfants différents de 2 à 16 ans et de 10 à 65 kg. Les indications ont été dans environ 75 % des cas pour saturation de l'enfant sans problème particulier lors des gestes précédents, dans 15 % des cas pour perte de confiance secondaire à un geste précédent douloureux, et dans 10 % des cas pour bilan initial de la maladie. Aucun enfant n'a eu de souvenir du geste. Les enfants et les parents ont été satisfaits dans plus de 99 % des cas. Seuls quelques incidents mineurs ont été notés comme un épisode de désaturation ayant nécessité une ventilation au masque et plusieurs épisodes d'agitation au réveil.

Conclusion. – La kétamine nous semble être une alternative intéressante à l'anesthésie générale lors de la réalisation de gestes douloureux pour assurer une analgésie suffisante avec un bon rapport bénéfice/risque.

P147

La maladie de Hodgkin de l'enfant dans le centre tunisien : étude anatomoclinique à propos de 60 cas

A. Trabelsi, S. Hmissa, H. Landolsi, H. Landolsi, H. Landolsi, L. Jaidane, B. Sriha, S. Korbi

CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Objectif. – La maladie de Hodgkin est rare chez l'enfant et représente environ 5 % des tumeurs malignes révélées avant l'âge de 16 ans. A partir d'une étude rétrospective de 60 cas de Maladie de Hodgkin, nous discutons les principales caractéristiques anatomo-cliniques de cette maladie dans le centre tunisien.

Matériel et méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective de 60 cas de Maladie de Hodgkin de l'enfant âgé de moins de 15 ans colligés au laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du Sousse sur une période de 14 ans allant de Janvier 1993 à Décembre 2006. Dans tous les cas, le diagnostic a été posé par l'examen histologique des biopsies ganglionnaires complété par une étude immunohistochimique utilisant un large panel d'anticorps (CD 30, CD 15, EMA, LCA, LMP1) et par hybridation in situ à la recherche d'une infection concomitante par l'EBV.

Résultats. – La fréquence de la MH chez l'enfant de moins de 15 ans variait de 2 à 11 cas par an avec une moyenne de 5,8 nouveaux cas par an. L'âge de nos malades variait de 4 à 14 ans avec une moyenne de 9. Le sexe ratio était de 1,56 (25 garçons pour 16 filles). Cinquante huit malades se sont présentés pour des adénopathies périphériques dont 81 % étaient de siège cervical. Les autres

symptômes étaient de type de fièvre, amaigrissement et prurit. Le diagnostic histologique a été porté dans 100 % des cas sur une biopsie ganglionnaire périphérique avec une variante type sclérose nodulaire dans 40 cas (66,6 %), cellularité mixte dans 15 cas (25 %) et déplétion lymphocytaire dans 5 cas (8,4 %). La tumeur était LMP1(+) dans 64,5 % des cas, sonde EBER(+) dans 78,9 % des cas.

La répartition des patients selon la classification anatomoclinique de Ann Arbor a montré que 53 % sont diagnostiqués aux stades I et II et 47 % au stade III. Trente neuf de nos malades ont été traités par une chimiothérapie exclusive et 21 patients ont bénéficié d'une association chimiothérapie et radiothérapie.

La survie globale à 5 ans de nos patients était de 90 %.

Conclusion. – La Maladie de Hodgkin chez l'enfant est relativement rare dans le centre tunisien, dominée histologiquement par le type scléro-nodulaire associé à une infection par l'EBV dans la moitié des cas.

P148

Controverses de diagnostic dans les lymphomes malins chez l'enfant

A. Ierima, A.G. Dimitriu, I. Miron

Université de Médecine et Pharmacie, Iasi, Roumanie

La présentation du cas. Z.I, sexe F, 11 ans, sans antécédents significatifs, a été hospitalisé pour des adénopathies laterocervicales. Elle a été diagnostiquée avec une maladie Hodgkin stade 2 avec cellularité mixte, par l'examen histologique. Le traitement : 4 cures de cytotostatiques de type ABVD, avec des diminutions des adénopathies pendant la cure et le retour du volume antérieur dans les pauses du traitement. La progression rapide de la maladie a élevé la suspicion d'un lymphome malin non hodgkinien type K1 qui ne peut pas être différencié de point de vue de histologie optique d'une maladie d'Hodgkin.

L'immunophénotypage effectué à St.Louis SUA a montré des CD30 ++, donc un lymphome malin non Hodgkin type K1. Le traitement conventionnel chimiothérapique et radiothérapique étant sans réponse, une autogreffe des cellules stem a été faite. Il a été obtenu une rémission complète de 4 ans, mais avec des complications et séquelles post radiothérapie et chimiothérapie : un épanchement péricardique qui a évolué vers péricardite constrictive et une cardiomyopathie dilatée, qui imposent des traitements cardiologiques. Elle présente aussi une fibrose pulmonaire post radiothérapie.

Conclusion. Le cas présenté prouve les controverses de diagnostic qui peuvent apparaître dans les lymphomes malins, un lymphome malin agressif de type K1 pouvant souvent d'être confondu histologiquement avec une maladie Hodgkin. Dans ces cas s'impose toujours d'être effectué l'immunophénotypage.

P149

Le syndrome de compression médiastinale dans les hémopathies malignes

A. Ierima, A.G. Dimitriu, I. Miron

Université de Médecine et Pharmacie, Iasi, Roumanie

But de l'étude. – Mettre en évidence les principaux aspects étiologiques, des manifestations cliniques et évolutives du syndrome de compression médiastinale dans les hémopathies malignes chez l'enfant.

Matériel et méthodes. – Patients : 23 enfants (l'âge de 4-17 ans) hospitalisés dans une période de 5 ans pour des hémopathies malignes (lymphomes malins non Hodgkin - 4 cas, maladie Hodgkin - 16 cas, leucémies aiguës hypercellulaires type T - 3 cas) associés avec des signes de compression médiastinale. Les patients ont bénéficié de l'examen clinique, Rx. thoracique, scan thoracique, l'examen histologique chez les cas où la biopsie a pu être effectuée, des épreuves fonctionnelles pulmonaires, l'immunophénotypage dans la majorité des cas, la surveillance de l'évolution de la maladie par le traitement radiochimiothérapique (protocoles COPP, ABVD, CHOP, FRALLE 2000 group T).

Résultats. – L'incidence maximale : le sexe masculin (rapport M/F 3/1) et l'âge 8-14 ans. Le début de la symptomatologie a été 2-4 semaines avant l'hospitalisation par l'apparition des adénopathies laterocervicales (40 %), supraclaviculaires (20 %) et axillaires (10 %), la toux, l'amaigrissement, des manifestations cliniques non spécifiques (30 %) ; la dyspnée présente au début et plus rare en évolution a devenu souvent la souffrance principale du malade. Les preuves respiratoires : la dysfonction respiratoire restrictive (40 % des cas), obstructive (30 %) ou dans des paramètres normaux (30 %). Rx. thoracique : l'agrandissement rapide du volume du médiastin au début ou sur le parcours de

l'évolution (dans 60 % des cas avec une contour polycyclique). L'évolution du syndrome de compression médiastinale et des ces hémopathies sous le traitement : favorable dans 50 % des cas, stationnaire dans 20 %, l'aggravation dans 15 % et rechute dans 15 % des cas.

Conclusions. – Le syndrome de compression médiastinale apparu dans les hémopathies malignes survient avec une incidence relativement réduite chez l'enfant, avec des signes cliniques dans lesquelles prédomine la dyspnée et souvent il a une évolution rapide et très sévère. La maladie d'Hodgkin représente la plus fréquente étiologie mais en échange, elle a une évolution favorable dans la plus que 80 % des cas.

P150

La cardiotoxicité des anthracyclines chez l'enfant : corrélations ECG-échocardiographiques

A.G. Dimitriu, C. Mandric, I. Miron, G. Hiastru, L. Pavel

Université de Médecine et Pharmacie, Iasi, Roumanie

Objectifs. – D'établir des corrélations de la dispersion des intervalles QT et QTc avec les modifications échocardiographiques induites par la cardiotoxicité des anthracyclines chez les enfants avec des hémopathies malignes et leur utilité pour le diagnostic précoce des manifestations de cardiotoxicité de la chimiothérapie.

Matériel et méthodes. – Patients : 44 patients, âgés entre 2-18 ans, avec des hémopathies malignes soumis aux protocoles avec des anthracyclines. Tous les patients ont bénéficié de : l'examen clinique ; l'échocardiographie de Doppler pour évaluer les fonctions systolique et diastolique du ventricule gauche (VG) ; l'électrocardiographie de surface pour mesurer manuellement l'intervalle QT et QTc (la formule de Bazett) et les valeurs de la dispersion de ces intervalles (différence entre les valeurs maximales et minimales de ces intervalles) sur trois cycles cardiaques successifs. La dispersion des intervalles QT (QTD) et QTc (QTcD) de ces patients ont été comparées aux valeurs semblables des 20 enfants en bonne santé et sans histoire cardiovasculaire.

Résultats. – L'augmentation des valeurs de QTD et QTcD chez ces patients comparatif aux enfants témoins a été prouvée dans 73 % des cas surtout chez les patients avec une dose cumulative des anthracyclines de plus de 400 mg/m², avec des valeurs moyennes de QTD : 53,33 ± 10,18 msec et QTcD : 66,28 ± 12,8 msec ; les valeurs moyennes chez les enfants témoins ont été : QTcD : 40 ± 11,21 msec et QTcD : 55,47 ± 12,45 msec. La dispersion des intervalles QT et QTc a été plus fréquente dans les cas avec des modifications échocardiographiques induites par la cardiotoxicité des anthracyclines : dysfonction systolique et plus fréquent la dysfonction diastolique du VG, la fuite mitrale, la dilatation isolée du VG.

Conclusions. – La corrélation importante de l'augmentation de la QTD et QTcD chez les patients traités avec des anthracyclines pour des hémopathies malignes avec leur doses cumulatives et les modifications échocardiographiques particulières, même dans l'absence des signes cliniques de souffrance cardiaque, recommandent les deux investigations comme très utiles pour la détection plus précoce de la cardiotoxicité des anthracyclines.

P151

Utilisation des nouvelles techniques d'échocardiographie pour le dépistage des atteintes myocardiques précoces

B. Stos

Institut de Puériculture et Périnatalogie, Paris, France

La cardiotoxicité des anthracyclines est aujourd'hui bien connue et environ 5 à 10 % des enfants ayant reçu des doses élevées supérieures à 300 mg/m², développent une cardiomyopathie. L'atteinte myocardique est précoce mais sa traduction clinique et échographique peut être retardée de plusieurs années, ou rester inapparente. Les paramètres de fonction cardiaque utilisés actuellement comme la fraction d'éjection ou de raccourcissement ne peuvent traduire qu'une altération franche de la fonction cardiaque et ne permettent pas de faire le diagnostic des modifications précoces et peu parlantes. Aujourd'hui de nouvelles modalités comme le doppler tissulaire ou l'Automatic Functional Imaging (AFI) sont disponibles sur les appareils d'échocardiographie de dernière génération et permettent l'analyse globale et segmentaire du déplacement, de la quantité et qualité de la déformation (« strain ») du myocarde. Au delà de

l'aspect très spectaculaire des images dynamiques fournies, les informations recueillies sur une petite série de patients semblent bien confirmer que les patients traités par anthracyclines ont des paramètres de fonction myocardique précocement altérés en doppler tissulaire et AFI. Nous débutons une étude prospective de la fonction myocardique en doppler tissulaire et en AFI chez les enfants avant et après traitement par anthracyclines, ce qui à notre connaissance n'a jamais été fait. Les premiers résultats seront disponibles début du deuxième trimestre 2007 et pourront être présentés dès le mois de juin.

P152

Lymphome de Burkitt et myocardite sévère : EBV ou Anthracyclines ?

P. Noun^a, M.C. Khalifé Fadous^b, Z. Saliba^b, M. Matar^b, I. Issa^b, Z. Mazsouh^b

^aHôpital Notre Dame des Secours, Beyrouth, Liban

^bHôpital Notre Dame des Secours, Byblos, Liban

En cours de chimiothérapie, le suivi de la fonction myocardique est obligatoire ; la cardiomyopathie est une complication connue du traitement par anthracyclines, alors que la myocardite virale est extrêmement rare (0,2- 3 %).

Nous présentons un de ces rares cas de myocardite virale post-chimiothérapie chez un enfant porteur d'un lymphome de Burkitt ; le diagnostic posé en octobre 2004, il a nécessité un traitement par le protocole LMB 2001- groupe C et a reçu 240 mg/m² d'Adriamycine et plusieurs transfusions de sang et de plaquettes ; il est mis en rémission confirmée 2 mois après, et est ré hospitalisé en juin 2005 dans un contexte de fièvre et insuffisance cardiaque aigue.

L'échocardiographie montre une cardiomyopathie dilatée, sévèrement hypokinétique, FR=20 % ; le bilan biologique révèle une aplasie sévère prolongée avec sérologies de l'EBV positives (IgG et IgM) confirmées par PCR.

Une réanimation lourde aux soins intensifs avec immunoglobulines polyvalentes a permis une amélioration progressive de la fonction cardiaque sur quatre semaines.

La possibilité d'une myocardite à anthracyclines ne doit pas faire négliger les autres étiologies infectieuses bien qu'elles soient très rares, surtout en cas d'aplasie sévère.

P153

Néphroblastome avec rechute hépatique tardive : à propos d'un cas

R. Rhazlane^a, V. Li Thiao Te^a, J. Belghiti^b, J. Micheli^a, J. Ricard^a, J.L. Habrand^c, B. Horle^a, J.P. Canarelli^a, B. Pautard^a

^aCHU, Amiens, France

^bHôpital Beaujon, Paris, France

^cInstitut Gustave-Roussy, Villejuif, France

Cas clinique. – Nous rapportons l'observation d'un patient hospitalisé pour la 1ère fois à l'âge de 9 ans pour un néphroblastome révélé par des douleurs abdominales récidivantes et une masse abdominale. La biopsie à l'aiguille fine avait confirmé le diagnostic de néphroblastome rénal. Le bilan d'extension classait cette tumeur en stade IV en raison d'une image suspecte au niveau du segment IV hépatique. Il fut traité selon le protocole SIOP 93, consistant en une chimiothérapie pré-opératoire suivie d'une néphrectomie droite élargie et d'une chimiothérapie post-opératoire. Le bilan de fin de traitement montrait la persistance de l'image hépatique. Une ponction hépatique réalisée ne permettant pas de conclure, une exérèse chirurgicale fut réalisée, montrant une absence de cellules malignes. 9 ans après l'arrêt du traitement, ce patient consulte pour des douleurs abdominales violentes. Les examens complémentaires retrouvent une lésion intra-hépatique intéressant les segments VI et VII. Une ponction biopsie hépatique scannoguidée confirma le diagnostic de rechute sous forme de métastases hépatiques. La prise en charge thérapeutique a consisté en une chimiothérapie de type ICE suivie d'une hépatectomie droite antérieure. Devant la faible chimiosensibilité, la chirurgie a été complétée par une radiothérapie hépatique locale. Nous avons maintenant 1an de recul en 2ème RC depuis la fin du traitement.

Discussion. – le néphroblastome donne des métastases surtout pulmonaires, les métastases hépatiques sont rares (10 %). Elles surviennent dans les premiers mois suivant le début de la maladie, les métastases tardives sont plus rares. Notre observation se rapproche de celle décrite dans la littérature, chez un patient de 21 ans ayant développé une métastase hépatique de néphroblastome après 13 ans de rémission complète. Cependant, elle s'en distingue par l'absence de recours à une chimiothérapie pré-opératoire mais avec une récurrence

4 mois après l'hépatectomie pour laquelle il a bénéficié d'une 2ème exérèse chirurgicale avec une chimiothérapie adjuvante.

Conclusion. – cette observation nous permet de rappeler que les métastases hépatiques tardives des néphroblastomes existent et qu'un suivi à long terme de ces tumeurs, habituellement de bon pronostic, est cependant nécessaire.

P154

Wilms tumeur avec thrombus de la veine cave

A. Godo, D. Alushani, H. Heta

CHU Mère Térésa, Tirana, Albanie

Le thrombus de la veine cave dans le WT, c'est une situation clinique que nécessite une évaluation très précise et en particulier une décision courageuse et scientifique afin de choisir la meilleure et la plus adéquate stratégie thérapeutique.

Objectifs. – Présenter notre modeste expérience en ce qui concerne la définition des caractéristiques cliniques et la prise en charge d'un WT avec envahissement intracaval.

Patients et Méthode. – 7 patients, avec WT et infiltration de la veine cave, diagnostiqués et traités dans nos services étaient l'objet de notre étude. Le diagnostic a été suspecté avec l'imagerie préopératoire et vérifié à la néphrectomie.

Résultats. – 71 patients avec WT ont été enregistrés en Albanie pendant les 10 dernières années. On a détecté une extension intra cavale chez 7(9.8 %) parmi eux : chez 4/7 identifié au moment du diagnostic, chez 3/7 pendant la néphrectomie. Le niveau du thrombus était : intrarterielle (2/7), supra hépatique (2/7), retrohépatique (1/7), infra hépatique (2/7). L'âge moyenne au moment du diagnostic était 3.88 ans vers 2.85 du groupe des patients sans une pénétration intra cavale. (P <.0001). On a été révèle une défavorable histologie chez 6/7 patients. 5/7 ont reçu une preoperative chimiothérapie ; 2/5 ont été opérés après le septième cycle ; 3/5 après le dixième. 4/5 patients sont actuellement en complète rémission, depuis 2 ans. La cinquième n'a pas répondu à la chimiothérapie, elle reste encore considérée inopérable et actuellement elle est soumise a une seconde ligne de thérapie. Nous avons performé la cavotomie seulement dans deux patients, chez one avec un bon résultat mais chez l'autre avec une grave hémorragie et un grand risque de décès.

Conclusions. – La chimiothérapie préopératoire reste la meilleure et la plus efficace thérapie afin de réduire le volume du thrombus. Cela réduit la nécessité d'une cavotomie et d'un by-pass cardio-pulmonaire, s'échappant au risque de l'hémorragie opératoire que reste une cause importante de la morbidité et mortalité opératoire.

P155

Le rhabdomyosarcome à cellules fusiformes : à propos d'un cas et revue de la littérature

A. Trabelsi, S. Mestiri, S. Rammeh, W. Stita, B. Sriha, S. Korbi

Chu Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Objectif. – Le rhabdomyosarcome à cellules fusiformes est une entité rare, récemment individualisée parmi le groupe des rhabdomyosarcomes embryonnaires, notre objective est de rappeler les particularités anatomo-cliniques et pronostiques de cette entité rare.

Matériel et méthode. – Nous rapportons une observation d'un rhabdomyosarcome à cellules fusiformes de la région cervicale chez un enfant de 12 ans. La tumeur a été d'abord étiquetée comme une fibromatose juvénile agressive. Une exérèse chirurgicale a été pratiquée sans traitement complémentaire. Une récurrence locale a été notée 9 mois après ; l'examen histologique a montré une prolifération des cellules fusiformes assez *monomorphes avec alternance de zones denses et de zones lâches. Les cellules tumorales ont exprimé la desmine et la myogénine.*

Résultat. – Le diagnostic retenu a été celui d'un rhabdomyosarcome à cellules fusiformes. Le patient a été traité par une radiothérapie complémentaire pour résidu tumoral ; aucune récurrence ou métastase n'a été notée après un recul de 2 ans.

Conclusion. – Le rhabdomyosarcome à cellules fusiformes est une tumeur rare mais de meilleur pronostic ; son diagnostic histologique est souvent difficile justifiant une étude immunohistochimique avec les marqueurs musculaires et parfois cytogénétique.

P156**Les rhabdomyosarcomes de l'enfant : étude anatomo-clinique à propos de 10 cas**

A. Trabelsi, L. Ben Yacoub, M.T. Yacoubi, W. Stita, A. Ben Abdelkader, S. Korbi

CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Objectif. – Les rhabdomyosarcomes (RMS) sont les tumeurs mésenchymateuses malignes les plus fréquentes chez l'enfant. Ils occupent la 2ème place parmi les sarcomes de l'enfant après le sarcome d'Ewing et la 4ème place parmi les tumeurs malignes de l'enfant. L'objectif de notre travail est de discuter les principales caractéristiques anatomo-cliniques, évolutives et thérapeutiques de ces tumeurs à fin d'améliorer leurs pronostics.

Matériel et méthodes. – À travers une étude rétrospective, nous avons colligé, sur une période de onze ans (1994-2005), dix cas de rhabdomyosarcome, diagnostiqués au laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Farhat Hached de Sousse. Nous avons tenté de discuter les problèmes de diagnostic positif, d'évaluer les éléments pronostiques des RMS et de rechercher de nouveaux facteurs pronostiques.

Résultats. – Notre série comptait 6 garçons et 4 filles (sex ratio de 1,5), âgés de 1 à 15 ans avec un âge moyen de 7,4 ans. Le délai entre l'apparition des symptômes et la première consultation variait entre 1 et 6 mois avec une moyenne de trois mois. Nos cas étaient classés en RMS embryonnaire botryoïde de bon pronostic dans 2 cas, RMS conventionnel de pronostic intermédiaire dans 3 cas, RMS alvéolaire de mauvais pronostic dans 4 cas et RMS pléomorphe de mauvais pronostic dans 1 cas. Les lésions retrouvées étaient à un stade avancé. Cinq de nos patients avaient eu un traitement radical chirurgical, 9 ont reçu une chimiothérapie et 3 ont reçu une radiothérapie. Seuls deux malades étaient encore en vie après 5 et 10 ans de recul.

Conclusion. – Ces tumeurs posent un problème diagnostique, notamment histopathologique, puisqu'elles se présentent fréquemment sous forme d'une tumeur peu différenciée à cellules rondes justifiant toujours le recours à l'étude immunohistochimique et parfois cytogénétique. L'amélioration des moyens diagnostiques et la maîtrise d'un protocole thérapeutique adéquat est indispensable afin d'améliorer le pronostic de ces tumeurs.

P157**Une cause rare de paralysie faciale chez l'enfant : rhabdomyosarcome du cavum**

L. Boughamoura, J. Bouguila, S. Mabrouk, A. Landolsi, M. Abdelkafi, M. Yacoub, A.S. Essoussi

CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. – Les tumeurs des parties molles représentent 5 à 10 % des tumeurs malignes de l'enfant. Le rhabdomyosarcome (RMS) est la forme la plus fréquente de sarcomes des tissus mous chez l'enfant (60 %). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 5 ans. Ces tumeurs se présentent le plus souvent sous forme d'otite moyenne chronique, d'otalgies récidivantes ou de baisse de l'audition. Une paralysie faciale périphérique est observée dans 26 % des cas au moment du diagnostic.

Objectif. – À travers un cas de rhabdomyosarcome botryoïde du cavum, diagnostiqué à l'occasion d'une paralysie faciale périphérique unilatérale, les auteurs proposent une revue de la littérature.

Observation : Il s'agit d'un garçon âgé de 5 ans, sans antécédents de néoplasie dans la famille, qui a consulté pour otalgies et vomissement survenant aux décours d'un épisode infectieux viral, avec à l'examen une paralysie faciale périphérique gauche isolée. Le diagnostic de paralysie faciale a été reconsidéré 2 semaines après, devant l'absence d'amélioration. L'examen ORL a alors objectivé une masse du toit du cavum, dont la biopsie a conclu à un RMS botryoïde.

La TDM a montré une formation tumorale du toit du cavum étendue à sa paroi latérale gauche, avec infiltration de la graisse péri-pharyngée homolatérale et lyse osseuse de la grande aile du sphénoïde et de la pointe du rocher du même côté entraînant une extension intra-cérébrale. Le bilan d'extension à distance était négatif.

Rapidement, au bout d'une semaine, la tumeur est devenue obstructive ayant nécessité une trachéotomie en urgence. Le malade a bénéficié d'une chimiothérapie première à base de : Holoxan, Actinomycine et Oncovin, suivie d'une radiothérapie. L'évolution à court terme était favorable.

Conclusion. – La paralysie faciale est un symptôme rare en pédiatrie, le plus souvent idiopathique, mais qui peut, comme notre patient, être révélatrice d'une tumeur qui doit être toujours redoutée. Le RMS est une tumeur chimiosensible, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

P158**L'ostéosarcome des maxillaires : à propos de deux cas**

A. Trabelsi, S. Mestiri, W. Stita, S. Rammeh, L. Ben Yacoub, M. Mokni, S. Korbi

CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Objectif. – Les ostéosarcomes des maxillaires représentent environ 8 % des ostéosarcomes du squelette ; ils affectent le sujet âgé entre 20 et 40 ans, quelques cas sont décrits chez l'enfant. À partir de deux observations, nous discutons les particularités anatomo-cliniques ainsi que les problèmes de diagnostic et surtout de prise en charge des ostéosarcomes des maxillaires chez les enfants en période de croissance.

Patients et méthodes. – Nous rapportons deux cas d'ostéosarcome de la région maxillaire, touchant un garçon de 12 ans et une fille de 13 ans ; la tumeur siège au niveau maxillaire dans les deux cas. Le diagnostic histologique était en faveur d'ostéosarcome ostéoblastique dans les deux cas tumeur présente une différenciation ostéoblastique ; les deux enfants étaient traités par une chimiothérapie suivie d'une résection chirurgicale ; après un recul de 2 ans, aucune récurrence ou métastase n'a été notée.

Conclusion. – L'ostéosarcome des maxillaires est rare en particulier chez l'enfant ; il pose des problèmes de diagnostic et surtout de prise en charge.

P159**Un cas pédiatrique d'épendymome cérébral intra-parenchymateux à cellules claires**

S. Rammeh^a, T. Achach^a, Mlaiki Trabelsi A.^a, A. Mokni^b, M. Korbi^a, S.^a

^aCHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

^bService de Neurochirurgie, Hôpital Sahloul, Sousse, Tunisie

Objectif. – L'épendymome constitue une tumeur gliale qui prend naissance à partir de l'épendyme tapissant le système ventriculaire et le canal central. Chez l'enfant, il siège préférentiellement au niveau de la fosse postérieure. La localisation supratentorielle sans connexion avec le système ventriculaire est exceptionnelle. Nous rapportons un cas rare d'épendymome à cellules claires intraparenchymateux pariétal gauche survenu chez un enfant âgé de 12 ans.

Matériel et méthodes. – À travers notre observation et une revue des cas similaires dans la littérature, nous étudions les aspects épidémiologiques et anatomo-cliniques des épendymomes intraparenchymateux et nous discutons les différents diagnostics différentiels histologiques de l'épendymome à cellules claires.

Résultats. – Le patient avait consulté pour un syndrome d'hypertension intracrânienne évoluant depuis 4 mois. Le scanner et l'IRM avaient montré une masse pariétale gauche calcifiée de 7cm, hétérogène polylobulée et en partie kystique. L'examen histologique de la pièce d'exérèse montrait une prolifération tumorale de densité cellulaire variable, richement vascularisée avec des images de pseudo-rosettes péri-vasculaires et plusieurs foyers à cellules claires oligodendrogial-like. À l'immunohistochimie, les cellules tumorales exprimaient d'une façon diffuse et intense la GFAP et la PS100. L'EMA montrait un marquage cytoplasmique granulaire.

Conclusion. – Les particularités de cette observation sont la localisation supratentorielle et intraparenchymateuse de la tumeur ainsi que la prédominance du contingent à cellules claires.

P160**Tumeur du sac vitellin à localisation sacro-coccygienne : à propos de deux cas et revue de la littérature**

A. Trabelsi, M.T. Yacoubi, S. Hmissa, W. Stita, S. Korbi

CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Objectif. – La tumeur du sac vitellin ou yolk sac tumor est la tumeur germinale la plus fréquente à localisation gonadique chez l'enfant. Elle est très rare voire exceptionnelle en localisation extragonadique. À partir de deux observations et

une revue de la littérature, nous discutons le cadre anatomo-clinique de cette localisation rare et particulière.

Patients et méthodes. – Nous rapportons deux nouveaux cas ; il s'agit de deux enfants de sexe masculin, âgés respectivement de 3 et 13 ans, dont le premier a consulté pour un abcès récidivant de la région sacrée avec retard de consolidation d'une lyse osseuse à la radiographie standard ; le second s'est présenté pour une masse bombante dans le rectum. Les deux enfants ont bénéficié d'une exérèse large des tumeurs pour analyse anatomopathologique.

Résultat. – Le diagnostic d'une tumeur du sac vitellin a été fortement évoqué à l'analyse morphologique standard et confirmé après une étude immunohistochimique avec l'anticorps anti alpha foetoprotéine.

Conclusion. – Bien qu'elle est rare, la localisation sacro-coccygienne d'une tumeur du sac vitellin doit être suspectée devant toute lésion sacrée récidivante rebellant au traitement médical.

P161

Une localisation rare de tumeur inflammatoire myofibroblastique chez un enfant de 10 ans

A. Trabelsi, M.T. Yacoubi, S. Hmissa, S. Rammeh, A. Ben Abdel Kader, S. Korbi

CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Objectif. – La tumeur inflammatoire myofibroblastique est une lésion d'étiologie inconnue, rarement rapportée au niveau du colon. Elle est considérée par certains comme une pseudotumeur, elle actuellement classée comme une néoplasie intermédiaire dans la dernière classification de l'OMS des tissus mous (2002). A partir d'une nouvelle observation au niveau colique, nous discutons les principales caractéristiques anatomo-cliniques et surtout évolutives de cette lésion rare.

Patient et méthodes. – Nous rapportons le cas d'un garçon de 10 ans, qui consultait pour une masse du flanc gauche d'apparition récente.

Résultat : L'examen clinique retrouvait la tuméfaction du flanc gauche, le bilan biologique révélait une anémie à 6 grammes et les explorations radiologiques (échographie abdominale et scanner) montraient la présence d'une masse colique gauche d'allure maligne associée à des adénopathies mésocoliques d'allure métastatique. Une laparotomie exploratrice associée à une colectomie partielle étaient réalisées. L'analyse anatomopathologique et immunohistochimique était en faveur d'une tumeur myofibroblastique du colon gauche associée à des adénopathies réactionnelles. Aucune récurrence n'a été notée après un recul de 1 an.

Conclusion. – La tumeur myofibroblastique à localisation colique est rare, d'évolution favorable après une résection chirurgicale large. Cependant, un long suivi des malades est souhaitable vu le risque non négligeable de récurrences locales.

P162

Tumeur germinale chez une petite fille de 5 ans au CHU d'Antananarivo

M.L. Andriamanarivo, A. Kamal, E. Rasolo, R. Raheison, F. Rafaramino

CHU, Antananarivo, Madagascar

Les tumeurs germinales se développent préférentiellement dans des sites extra gonadiques avant l'âge de 5 ans chez les filles.

Nous rapportons le cas d'une fille de 5ans qui a présenté une masse siégeant dans la fosse iliaque droite et le flanc droit ferme et bosselée, dans un contexte d'amaigrissement important et de dyspnée. L'examen clinique a montré la présence de circulations collatérales et d'ascite. La radiographie de l'abdomen sans préparation a montré des images de calcification. L'échographie et le scanner abdominaux ont confirmé la présence de la masse pelvienne et des images de calcifications. La biologie a montré : VSH : (90mm), HCG plasmatique : 4UI/l, Lactico-Deshydrogenase(LDH) : 980UI/l, alpha-foeto-protéine(AFP) : >400ng/ml, Antigène carcino-embryonnaire(ACE) : 1.50µg/l, CathécolaminesNA : 181nmol/24h, A : 50nmol/24h, DOP : 2182 nmol/24h. Le traitement consistait à une chimiothérapie première qui a diminuée considérablement la taille tumorale. La chirurgie consistait en une ovariectomie droite. L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire a montré un tératome tridermique mature (kyste dermoïde) de l'ovaire droite associée à une tumeur du sac vitellin avec diffusion péri-

tonéale. Une chimiothérapie post-opératoire a été effectuée. Le résultat post-opératoire est bon du point de vue clinique, biologique et de l'imagerie.

C'est le premier cas de tératome ovarien de la petite fille que nous avons rencontré dans notre service depuis 20 ans.

P163

A propos d'un cas d'histiocytose langerhansienne révélée par des lésions périanales

R. Kallel, S. Rammeh, A. Trabelsi, J. Chemli, A. Harbi, S. Korbi

Hôpital Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Objectif. – L'histiocytose langerhansienne appelée encore histiocytose X, est une maladie rare touchant dans plus de la moitié des cas les enfants. Dans le but de discuter les caractéristiques anatomo-cliniques, thérapeutiques et évolutives de l'histiocytose langerhansienne de l'enfant, nous rapportons une observation d'une forme systémique révélée par des lésions périanales

Patient et méthodes. – Un garçon âgé de 14 ans s'est présenté pour des lésions péri-anales ulcéro-bourgeonnantes. Une biopsie de la marge anale a été pratiquée dont l'examen anatomopathologique avait conclu à une histiocytose langerhansienne.

Résultats. – Quelques jours après sa première consultation, l'enfant s'est présenté dans un tableau de dyspnée aigue grave en rapport avec un pneumothorax bilatéral. La radiographie ainsi que le TDM thoraciques ont montré 2 poumons emphysemateux avec un aspect de syndrome interstitiel. Le reste du bilan d'extension était négatif. L'enfant a été traité par Prédnisonne et Vinblastine. L'évolution a été marquée par la récurrence du pneumothorax avec apparition de nouvelles localisations de la maladie : osseuse et hypophysaire ; d'où l'indication de la Ciclosporine A. L'évolution était favorable marquée par une nette amélioration clinique avec un recul de 4 ans.

Conclusion. – L'histiocytose langerhansienne est une maladie hétérogène dans sa présentation clinique et souvent capricieuse dans son évolution. Des progrès dans la compréhension des mécanismes pathogéniques de cette maladie sont nécessaires pour instituer une thérapeutique adaptée.

P164

Diarrhée chronique du nourrisson et lésions cutanées : pensez à l'histiocytose X !

R. Ben Ammar^a, C. Parsy^a, D. Orbach^b, D. Hamel-Teillac^a, V. Abadie^a

^aHôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

^bInstitut Curie, Paris, France

L'histiocytose Langerhansienne ou histiocytose X est une maladie de l'enfant et de l'adulte jeune, dont l'incidence est estimée à 1 cas par an pour 200 000 enfants de moins de 15 ans. Les localisations viscérales sont variables, uni ou pluri-focales, responsables de manifestations cliniques diversement associées et réalisant des tableaux cliniques bien identifiés, de gravité très variable. Le diagnostic de certitude repose sur des arguments anatomopathologiques et immuno-histochimiques. Exceptionnellement, la prolifération des cellules de Langerhans intéresse la muqueuse digestive, entraînant alors une diarrhée exsudative sévère, susceptible d'égarer le diagnostic. Cette atteinte digestive s'intègre en règle au tableau multi systémique du jeune enfant, également appelé maladie de Letterer-Siwe.

Nous rapportons l'observation clinique d'un enfant de 15 mois, hospitalisée pour bilan d'une stagnation pondérale évoluant depuis l'âge de 6 mois, dans un contexte de diarrhée chronique puis de vomissements, faisant initialement suspecter une maladie coeliaque. La constatation de lésions cutanées anciennes, d'allure érythémato-papulo-croûteuse, parfois purpuriques, siégeant aux plis et dans le cou, nous a rapidement orienté vers le diagnostic d'histiocytose X. L'examen immuno-histochimique des lésions cutanées et digestives confirmera cette hypothèse, expliquant les vomissements par une infiltration pylorique, et la diarrhée exsudative par l'atteinte colique. Le bilan d'extension identifiera des localisations associées : mastoïdienne bilatérale, thymique, et des adénopathies mésentériques et médiastinales. Le diagnostic permettra d'inclure rapidement l'enfant dans un protocole thérapeutique associant corticothérapie et vinblastine, entraînant rapidement une régression des symptômes et une amélioration de l'état nutritionnel.

Cette observation rappelle l'existence d'atteintes digestives sévères, dans les formes multisystémiques sévères d'histiocytose Langerhansienne du nourrisson. L'examen clinique reste l'étape essentielle du diagnostic, dont la confirmation conduit à la mise en œuvre d'un traitement spécifique, susceptible d'améliorer le pronostic de la maladie.

P165

La maladie de kaposie : à propos d'un cas chez un enfant de 14 ans et une revue de la littérature

A. Trabelsi, S. Mestiri, B. Sriha, S. Rammeh, S. Korbi
CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Objectif. – La maladie de Kaposi est rare, représente moins de 1 % de l'ensemble des sarcomes des tissus mous. Elle est caractérisée par une évolution lente dans sa forme classique de l'adulte et dans sa forme endémique en Afrique de l'est ; elle est rapidement évolutive dans la forme associée au SIDA et après transplantation. A partir d'une observation chez un enfant, nous discutons les caractéristiques anatomo-cliniques, étiopathogéniques ainsi que les critères du diagnostic positif de cette maladie.

Patient et méthodes. – Nous rapportons l'observation d'un jeune de 14 ans hospitalisé pour dysphagie haute aux solides évoluant depuis deux mois. A l'examen clinique, l'état général était altéré, avec des grosses adénopathies cervicales et inguinales indolores. A la fibroscopie, l'œsophage était sténosé ; la muqueuse était fragile, recouverte de fausses membranes. Le corps gastrique comportait des formations vasculaires bleuâtres. L'examen histologique du ganglion cervical, montrait un aspect réactionnel ; une semaine après son hospitalisation, l'enfant développait des plaques angiomatices, infiltrées et bleu-teses siégeant au niveau de la face, des membres et de la verge. La biopsie cutanée de ces plaques concluait à une maladie de kaposi ; la relecture des lames du ganglion lymphatique était en faveur de maladie de Kaposie.

Conclusion. – La maladie de Kaposie est rare en particulier chez l'enfant, mais on doit la suspecter même en absence de lésions cutanées caractéristiques.

P166

Myélodysplasie avec réticulofibrose sévère, réponse spectaculaire aux corticoïdes (cas clinique)

P. Noun^a, M.C. Fadous Khalife^b, G. Aftimos^a, F. Houbaich^c, C. Haddad^b, A. Aude^d

^aHopital Libanais, Hopital Notre Dame des Secours, Beyrouth, Liban

^bHopital Notre Dame des Secours, Byblos, Liban

^cHopital Libanais Geitaoui, Beyrouth, Liban

^dHopital Notre Dame, Jounieh, Liban

La myélodysplasie est une pathologie de l'adulte, rare et controversée chez l'enfant, caractérisée par une hématopoïèse inefficace, cytopénie progressive se transformant en LAM avec des complications fatales.

Nous présentons le cas d'une fille de 9 ans, adressée par son pédiatre pour pâleur, fatigue, malaise et ictère. Une leucopénie à 2100 /mm³, Hb à 4,5 g /dl avec normocytose, réticulocytes à 0,1 % et VS à 110 mm.

A l'examen clinique on a une hépatosplénomégalie modérée, pas d'adénopathies. Pas d'histoire de prise médicamenteuse. Les tests effectués éliminent une maladie hémolytique, virale, hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Le bilan de carence vitaminique, la biologie moléculaire et l'électrophorèse de l'Hb est normal. Devant tout ce bilan biologique normal et la détérioration clinique avec cytopénie progressive chez notre patiente, une ponction médullaire montre une moelle pauvre et une cytométrie de flux normale. Caryotype sur sang, moelle et bilan immunitaire sont normaux. Notre patiente nécessite des transfusions bimensuelles pour plusieurs mois. La biopsie de moelle montre une dyérythropoïèse, dysmégacaryopoïèse avec hypercellularité et réticulofibrose, confirmant le diagnostic d'un syndrome myélodysplasique.

Devant le refus des parents d'une greffe de moelle compatible, une corticothérapie (Prédnisone 2 mg/Kg/J) est débutée, bien que controversée. A la troisième semaine du traitement, on commence à noter une amélioration biologique des trois lignées. Progressivement, les réticulocytes, la VS et les trois lignées sont devenues normales.

Conclusion. – La myélodysplasie est une maladie rare et hétérogène chez l'enfant.

La corticothérapie et les autres traitements médicaux (androgène, G-CSF..) sont jusqu'à nos jours pas trop indiqués ni recommandés que dans le cadre d'une étude clinique, mais la réponse clinique qu'on obtient parfois nous encourage à plus d'études et d'essais de ces traitements avant d'aller à la greffe.

SFP / Cardiologie

P167

Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque dans la population pédiatrique

M. Massin, H. Dessy

Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (Université Libre de Bruxelles), Bruxelles, Belgique

Objectif. – L'objectif de cette étude prospective est d'analyser l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque dans la population pédiatrique en dehors des contextes particuliers de la prématurité et des soins postopératoires d'une chirurgie cardiaque.

Patients et méthode. – Parmi les 1194 enfants chez qui un diagnostic de cardiopathie congénitale ou acquise a été fait durant une période de 10 ans, nous avons identifié ceux qui ont présenté un ou plusieurs épisodes d'insuffisance cardiaque.

Résultats. – 122 des 1194 enfants cardiopathes ont présenté au moins un épisode d'insuffisance cardiaque, soit 10.2 % de cette population : un tel épisode fut noté chez 64 des 1031 enfants atteints de cardiopathie congénitale (6.2 %), 13 des 96 enfants présentant des troubles du rythme ou de la conduction (13.5 %), 23 des 39 enfants atteints de cardiopathie acquise (59.0 %) et 22 des 28 enfants atteints de cardiomyopathie (78.6 %). L'épisode d'insuffisance cardiaque eut lieu dans 72 cas (59.0 %) durant la première année de vie. L'incidence durant la première année de vie était plus prononcée pour les cardiopathies congénitales (âge moyen 0.6 an) que pour les autres groupes (âge moyen 6.8, 6.9 et 8.7 ans respectivement pour les arythmies, les cardiomyopathies et les cardiopathies acquises). L'épisode d'insuffisance cardiaque a duré en moyenne 11.3 mois. Dans 62 cas de cardiopathie congénitale (97.0 %), l'insuffisance cardiaque a disparu après une intervention chirurgicale ou un cathétérisme interventionnel. La mortalité associée à l'insuffisance cardiaque ou à sa cause était plus basse en cas de cardiopathie congénitale (4.7 %) que dans les autres groupes (8.7 %, 18.2 % et 23.0 % respectivement pour les cardiopathies acquises, les cardiomyopathies et les arythmies).

Conclusion. – Il existe de nettes différences dans l'épidémiologie de l'insuffisance cardiaque entre les nourrissons et les enfants. Les cardiopathies congénitales sont responsables de la plupart des cas survenant durant la première année de vie. Les enfants plus âgés en insuffisance cardiaque ont plutôt des cardiopathies acquises, des cardiomyopathies et des arythmies, et la mortalité associée à ces cardiopathies non congénitales est élevée.

P168

Comorbidités significatives chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale

M. Massin, H. Dessy

Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (Université Libre de Bruxelles), Bruxelles, Belgique

Objectif. – Des comorbidités peuvent compliquer le traitement d'une cardiopathie congénitale, contribuer à son aggravation et altérer la réponse au traitement. L'objectif de cette étude prospective était d'évaluer l'incidence des comorbidités significatives chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale.

Patients et méthodes. – Parmi les 1058 enfants atteints de cardiopathie congénitale dont le diagnostic fut fait dans notre service durant une période de 10 ans, nous avons identifié ceux qui présentaient des comorbidités significatives.

Résultats. – De telles comorbidités furent diagnostiquées chez 224 enfants (21.2 %). 11.2 % (n=118) présentaient un problème génétique ou syndromique : on a noté 38 cas de trisomie 21, 6 de Noonan, 5 de Marfan, 5 de sclérose tubéreuse, 5 de DiGeorge et 5 de Williams-Beuren. Six spécialités reprénaient la plupart de ces comorbidités : neurologie (n=140), pneumologie (n=36), orthopédie (n=26), néphro-urologie (n=19), gastroentérologie (n=14) et

endocrinologie (n=13). Les comorbidités les plus fréquemment rencontrées furent le retard mental, l'asthme, l'épilepsie et la scoliose.

Conclusion. – De nombreux enfants atteints de cardiopathie congénitale présentent des comorbidités extracardiaques significatives. Une collaboration étroite est nécessaire entre les cardiopédiatres et les autres spécialistes de l'enfant pour optimiser les soins de ces patients.

P169

Devenir à moyen terme des coarctations de l'aorte de diagnostic prénatal

C. Parrod, N. David, I. Durand, S. Marret
CHU, Rouen, France

La coarctation de l'aorte peut être suspectée en échographie anténatale mais il n'existe pas de critères diagnostics de certitude.

Nous avons étudié la présentation néonatale et le devenir à moyen terme des nouveau-nés atteints de coarctation de l'aorte dépistés en anténatal sur la région de Rouen. Nous avons inclus rétrospectivement ceux atteints de coarctation de l'aorte, suspectés en anténatal sur petit cœur gauche, expertisés par nos cardiopédiatres, nés vivants dans la région de Rouen entre Juin 1991 et Juillet 2005. On excluait les petits cœurs gauches anténataux avec shunt gauche-droit auriculaire, les interruptions de l'arche aortique et les cardiopathies congénitales complexes. Le suivi minimum était de 1 an.

Nous avons sélectionné 25 nouveau-nés : 24 % avaient une coarctation simple (N=6) ; 20 % un syndrome de Shone (N=5) ; 56 % une coarctation complexe (N=14) avec 79 % d'HAA (N= 11), 29 % de RA peu serré (N=4), 78,5 % de CIV (N=11). 3/25 NN soit 12 % avaient une VCSG. Cliniquement, 28 % avaient des signes francs de défaillance cardiaque (N=7) dont 1 en collapsus, 48 % nécessitaient un soutien inotrope (N=12) et 12 % un soutien ventilatoire mécanique sur insuffisance cardiaque (N=3). La durée de suivi moyen était de 5,4 ans (ET=4,5 ; EX=15 jours à 14,9 ans), il y avait 6 décès (24 %) dont 3 avant l'âge de 1 an. Tous étaient opérés de leur coarctation sauf un décédé précocement. 3 présentaient une recoarctation traitée par dilatation endoluminale, 1 était inefficace entraînant une reprise chirurgicale. 1 enfant était réopéré pour hypoplasie résiduelle de l'arche aortique. Pour les lésions associées il y avait 20 % de reprise chirurgicale à 1 an, 40 % à 5 ans et 40 % à 10 ans (13 reinterventions pour 10 enfants).

Le diagnostic anténatal semble limiter le risque d'insuffisance cardiaque dans les formes les plus simples de coarctation, de meilleur pronostic à long terme. Le pourcentage de lésions associées semble nettement plus élevé que dans les séries de diagnostic postnatal : ce sont les coarctations les plus graves qui semblent dépistées. Une étude comparative des coarctations de dépistage postnatal semble indispensable pour le confirmer. Dans les formes sévères, le dépistage anténatal ne semble pas améliorer le pronostic à moyen terme et la mortalité est élevée.

P170

Réparation des tétralologies de Fallot chez les nouveau-nés symptomatiques

B. Stos^a, D. Bonnet^b, P. Vouhé^b

^aInstitut de Puériculture et Périnatalogie, Paris, France

^bHôpital Necker, Paris, France

Introduction. – La tétralogie de Fallot est une cardiopathie cyanogène fréquente, réparée habituellement vers l'âge de 6 mois. Parfois, une chirurgie précoce est requise, en raison d'une cyanose profonde ou de malaises, dès les premiers jours de vie. On peut alors discuter d'une chirurgie palliative, suivie d'une ré-intervention quelques mois plus tard, ou d'une réparation d'emblée, plus difficile mais définitive.

Objectif. – Nous rapportons les résultats de notre expérience de la réparation néonatale des tétralologies de Fallot sans et avec atrésie pulmonaire, autrement appelées atrésies pulmonaires à septum ouvert (APSO).

Patients et méthodes. – Entre février 1990 et décembre 2003, 32 nouveau-nés symptomatiques de moins de un mois (11 Fallot et 21 APSO) ont été opérés dans l'intention d'une cure complète de leur malformation. Sept avaient eu un diagnostic prénatal de leur malformation et 3 une micro délétion 22q1.1. Dans tous les cas, la forme anatomique de la malformation, évaluée en échographie et par cathétérisme, rendait techniquement possible une réparation complète d'emblée.

Résultats. – L'âge à la chirurgie était de 13.2 ± 6.1 jours. Dix ont bénéficié d'une plastie d'élargissement de l'artère pulmonaire gauche (APG). Deux ont eu une réouverture de la CIV en fin d'intervention en raison d'une hypertension ventriculaire droite importante et sont morts de complications hémodynamiques. Il y a eu au total 5 décès, soit une mortalité globale de 15.6 %. Chez les survivants, le séjour en réanimation a duré en moyenne 12.2 jours et a été marqué par une défaillance circulatoire dans 1/3 des cas. Au cours du suivi, 6 enfants (21.4 %) ont eu une ou plusieurs ré interventions pour sténose de l'APG (3 chirurgies et 3 cathétérismes) et aucun n'est décédé tardivement. Au terme d'un suivi moyen de 4.7 ans, la majorité des enfants mène une vie normale avec quelques limitations à l'effort. Le contrôle échographique confirme le bon résultat dans la plupart des cas sauf 5 qui devront être réopéré dans le futur.

Conclusion. – La réparation néonatale de la tétralogie de Fallot avec ou sans atrésie pulmonaire est une chirurgie difficile, avec une morbidité, une mortalité globale et un taux de ré interventions anormalement élevés. Pour cette raison, nous pensons qu'il faut abandonner cette stratégie.

P171

Valvulopathies sur arthrite juvénile idiopathique : quantification par les nouvelles méthodes échocardiographiques

P. Amedro, C. Ludwig, S. Guillaumont, M. Rodière, M. Voisin
CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Introduction. – L'association d'une arthrite juvénile idiopathique (AJI) et d'une double insuffisance mitrale et aortique est exceptionnelle. Les nouvelles techniques de quantification des fuites valvulaires par échocardiographie-doppler, peu utilisées chez l'enfant, peuvent évaluer l'efficacité thérapeutique.

Observation. – Nous rapportons le cas d'un enfant qui, en 2004, à l'âge de cinq ans, présente une poussée inflammatoire oligo-articulaire associée à une atteinte rhumatismale mitrale modérée. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens permettent une stabilisation clinique pendant deux ans puis une nouvelle poussée inflammatoire mono-articulaire transitoire est rapidement suivie d'une insuffisance cardiaque globale sévère sur valvulopathie aortique et mitrale. L'échocardiographie-doppler retrouve une insuffisance mitrale rhumatismale sévère avec un volume de régurgitation (VR) estimé par PISA (Proximal Isovelocity Surface Area) à 78 ml/m^2 et une surface de l'orifice régurgitant (SOR) à $60 \text{ mm}^2/\text{m}^2$. L'insuffisance aortique est significative (vena contracta à 5 mm, vitesse télédiastolique du flux dans l'isthme aortique à 30cm/s et temps de demi-pression à 142 ms). Les pressions pulmonaires sont élevées, les cavités gauches dilatées. Le bilan de connectivité et les sérologies streptococciques restent négatifs. Un traitement associant corticoïdes, méthotrexate, diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion stabilise la symptomatologie clinique. En deux mois, l'insuffisance aortique devient triviale mais la fuite mitrale reste significative (VR à 54 ml/m^2). Un traitement par anti-TNF alpha (Etanercept) est introduit. Deux mois après, l'enfant est asymptomatique, l'insuffisance aortique est minime, la fuite mitrale a diminué : VR à 33 ml/m^2 , SOR à $36 \text{ mm}^2/\text{m}^2$.

Conclusion. – Le recours à un traitement immunomodulateur par anti-TNF alpha sur une atteinte cardiaque rhumatismale isolée de l'enfant est inédite. L'évaluation échocardiographique quantitative d'une double valvulopathie a permis de suivre objectivement l'efficacité du traitement. L'absence de cohortes pédiatriques de quantification des valvulopathies limite la stratification des risques et la définition des indications chirurgicales précoces, récemment établies chez l'adulte.

P172

Utilisation des fibrinolytiques dans les thromboses de valves cardiaques mécaniques

T. Perez^a, C. Michel^a, M. Gimenez^b

^aCHU, Tours, France

^bCHU, Bordeaux, France

Population et méthode. – Nous avons colligé sur cinq ans l'utilisation d'un traitement fibrinolytique en première intention dans neuf cas de thrombose de valve mécanique cardiaque chez cinq enfants âgée de 23 mois à 4 ans porteurs d'une cardiopathie congénitale de type complexe (canal atrio ventriculaire : 3/5) ayant bénéficié, au moment de la thrombose de prothèse mécanique, d'un

moins deux interventions chirurgicales (deux à trois). Les valves concernées sont en majorité de type « low profil » à double ailette (5/6) en position mitrale (4/5) ce qui s'explique par la rareté des indications du remplacement valvulaire mécanique en position droite chez l'enfant.

L'accident thrombotique survient de façon précoce par rapport à la date d'implantation de la valve (moins de 18 mois). Tous les enfants bénéficiaient d'un traitement préventif des thromboses par anticoagulant (héparine standard en période post opératoire relayée rapidement par anti vitamine K).

Résultats. – Le traitement est efficace dans 6 cas sur 9 avec le r-tPA. Dans les trois autres cas, la valve est remplacée deux fois, le décès survient une fois dans un contexte d'insuffisance cardiaque terminale. Les complications sont rares et minimales (épistaxis peu abondante une fois, hyperthermie à 39°C une fois).

Discussion. – La thrombose de valve mécanique chez l'enfant est une complication qui, bien que demeurant rare, n'en est pas moins préoccupante du fait de sa survenue dans un contexte de cardiopathie congénitale souvent complexe qui nécessitera ultérieurement des gestes chirurgicaux complémentaires. La dépose de la valve pour son remplacement en urgence est alors une intervention à haut risque (mortalité 8-42 %). Les facteurs favorisants identifiés dans nos dossiers sont : l'altération de la fonction cardiaque (fraction de raccourcissement < 30 % dans tous les cas), la petite taille des valves (16-25mm) et un déséquilibre du traitement anticoagulant dans trois cas sur neuf.

Conclusion. – La fibrinolyse de première intention d'une thrombose de valve cardiaque mécanique chez l'enfant semble une alternative intéressante à la cure chirurgicale. Les modalités précises doivent en être précisées sur de plus grandes séries.

P173

Fermeture percutanée de CIV par Amplatzer après réparation chirurgicale

M.A. Jemmali^a, F. Maatouk^a, J.P. Piechoud^b, Y. Lecompte^b, F. Addad^a, M.K. Ben Hamda^a, F. Betbout^a, H. Gamra^a, M. Ben Farhat^a

^aCHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

^bInstitut Jacques Cartier, Massy, France

Les communications inter ventriculaires résiduelles (CIV) nécessitant une réintervention après réparation chirurgicale de transposition de gros vaisseaux (TGV) sont rares. La fermeture de ces CIV est souvent indiquée en cas de shunt résiduel gauche-droite important ou chez les patients symptomatiques. Nous rapportons l'observation d'une enfant âgée de 2 ans admise au service de cardiologie pour prise en charge d'une transposition des gros vaisseaux avec CIV multiples. En post opératoire immédiat, la patiente a présenté un tableau d'insuffisance cardiaque globale. L'échocardiographie transthoracique a mis en évidence trois CIV résiduelles de type musculaire. La patiente a bénéficié d'une fermeture percutanée de ces CIV par cathétérisme interventionnel utilisant 2 dispositifs type Amplatzer avec excellent résultat immédiat. Le contrôle échographique à 1 an montre l'absence de shunt.

La fermeture percutanée par Amplatzer de CIV résiduelles semble être une technique simple et efficace. Elle représente actuellement une alternative séduisante à la chirurgie après réparation de TGV.

P174

Difficultés et complications dans la fermeture percutanée du canal artériel

Z. Saliba^a, M.C. Fadous Khalife^a, P. Noun^a, P. Abou Jaoudé^b

^aHôpital Notre Dame des Secours, Byblos, Liban

^bHôtel Dieu de France (HDF), Beyrouth, Liban

Objectifs. – La fermeture percutanée du canal artériel (CA), bien qu'elle soit le premier choix thérapeutique, reste parfois un défi pour l'interventionniste. Nous exposons notre expérience dans ce type de procédure.

Méthodes. – Entre Juin 2001 et Septembre 2006, 55 patients ont eu une tentative de fermeture percutanée du CA : âge médian=24mois (3mois-70ans) ; Poids médian=12Kg (5-85Kg). Le Coil Détachable (CD) est utilisé chez 18 patients ayant un CA=2mm. La prothèse Amplatzer (ADO) est réservée pour le CA>2mm (37 cas). Pas de différence démographique entre les 2 groupes. La durée d'hospitalisation est de 48 heures. Le contrôle échographique est effectué le lendemain, puis à 1, 3, 6 et 12 mois.

Résultats. – Toutes les tentatives ont réussi sans aucune perte de prothèse. Dans le groupe de CD le taux d'étanchéité immédiate était de 53 % ; 80 % le lendemain et de 100 % à 6 mois. Dans le groupe d'ADO, l'étanchéité immédiate était de 40 % ; 97 % le lendemain et de 100 % à 1 mois. L'accès à l'artère fémorale a échoué chez 2 nourrissons sans compromettre le résultat final. Dans 2 adultes, la mesure exacte du CA a nécessité un ballonnet. Dans le groupe d'ADO, 1 complication majeure et 3 mineures ont eu lieu : un nourrisson a eu un arrêt cardiaque due à une embolie gazeuse pulmonaire suite au retrait accidentel du câble de largage. Il a récupéré quelques heures après. Les 4 complications mineures étaient : Un pic vitesse de 2.7 m/sec au Doppler sur l'artère pulmonaire gauche chez 1 nourrisson et une légère coarctation aortique (gradient=10mmHg) chez 2 autres nourrissons. Aucune séquelle ni complication tardives n'a été notée au suivi (moyenne= 24 mois).

Conclusion. – La fermeture percutanée du CA donne d'excellents résultats. Pour éviter les complications et surmonter les difficultés techniques, le CD doit être réservé pour le petit CA (=2mm) et la taille appropriée d'ADO doit être prudemment sélectionnée dans le large CA. Ça peut nécessiter l'utilisation d'un ballonnet chez l'adulte. La 'sous-estimation' ou la 'surestimation' de l'ADO, surtout chez les petits nourrissons, peut provoquer une obstruction soit dans l'aorte ou dans l'artère pulmonaire.

P175

Fermeture percutanée de larges communications inter-atriales (CIA) chez les enfants : évaluation avec le scanner multibarrettes

D. Marini, P. Ou, Y. Boudjemline, D. Sidi, D. Bonnet, G. Agnoletti
Necker Enfants Malades, Paris, France

Objectif. – La fermeture percutanée des très larges CIA peut être compliquée d'une occlusion des ostia des veines pulmonaires ou systémiques, ou d'un contact gênant des valves auriculo-ventriculaires (VAV). Le contact entre la prothèse et le septum atrial ou la paroi aortique peut aussi être traumatique.

Le but de l'étude est d'évaluer la tolérance à long terme de la fermeture percutanée des très larges CIA chez les enfants.

Patients et méthodes. – Entre Janvier 2000 et Novembre 2006 48 enfants ont bénéficié d'une fermeture percutanée de leur très large CIA (prothèse ASO). Nous n'avons inclus dans l'étude que les patients qui avaient un rapport longueur prothèse/septum inter-auriculaire >0.8 en échographie, avec un suivi régulier, clinique et échographique. Après un suivi médian de 45 mois, 39 scanners multibarrettes ont été réalisés.

Résultats. – L'âge et le poids médians des patients étaient de 6 ans (4-10) et 21 kg (12-46) ; 43 avaient une CIA isolée, 5 avaient une cardiopathie congénitale associée. La longueur moyenne des CIA était de 20.9±2.9 mm, la longueur moyenne des septa inter-auriculaires 34.4±3.3 mm, la taille médiane des prothèses utilisées était de 20 mm (15-26), et le rapport longueur prothèse/septum médian était de 0.95 (0.8-1). Dans 87 % des cas, une occlusion immédiate a été obtenue. A l'échographie, aucune obstruction des structures vasculaires adjacentes et aucun contact avec les valves n'a été observé après la procédure. Complications précoces : 1 BAV complet transitoire et 1 embolisation de la prothèse dans l'artère pulmonaire après 24h. Une migraine transitoire a été observée lors du suivi chez 4 patients. Le scanner multibarrettes et l'échocardiographie ont montré que le rapport longueur prothèse/septum a baissé de 0.94±0.07 à 0.84±0.007 (p<0.001) et de 0.96±0.05 à 0.81±0.002 (p<0.001) respectivement. Les prothèses n'ont causé aucune occlusion complète ni aucune gêne à l'ouverture des valves.

Conclusions. – Nos résultats ont montré que la fermeture percutanée de très larges CIA peut être effectuée avec un relativement faible taux de complications. La croissance diminue la distance entre la prothèse et les structures adjacentes ; en particulier, aucune occlusion ou atteinte valvulaire n'a été retrouvée.

P176

Fermeture percutanée d'une fenêtre aorto-pulmonaire chez un nourrisson de 7 Kg

D. Marini, P. Ou, E. Ecochard, Y. Boudjemline, D. Sidi, D. Bonnet, G. Agnoletti
Necker Enfants Malades, Paris, France

Introduction. – La fenêtre aorto-pulmonaire (FAP) est une malformation rare, induisant un hyper-débit et une hypertension artérielle pulmonaire. Le traitement est habituellement chirurgical, et il consiste à mettre en place un patch,

par sternotomie médiane, sous circulation extra-corporelle. Lorsque la malformation est isolée, dans certains cas favorables, on peut envisager une fermeture par cathétérisme cardiaque. Nous décrivons ici la fermeture percutanée d'une FAP restrictive chez un nourrisson de 7 kg, âgé de moins d'un an.

Méthodes. – L'enfant naît à 35 semaines d'aménorrhée, à l'issue d'une grossesse gémellaire, avec un retard de croissance intra-utérin et un poids de 1540g. En raison d'une entérocolite aiguë nécrosante, il est opéré pour résection intestinale à 8 jours de vie. Il est transféré dans le service de cardiologie pédiatrique à l'âge de 5 mois, suite à la découverte d'un souffle continu au niveau du 3ème espace intercostal. L'échographie cardiaque met en évidence une FAP de 4 mm avec un shunt gauche-droite. Le diamètre télédiastolique du ventricule gauche est de 27 mm, entraînant une dilatation de l'anneau mitral avec insuffisance valvulaire secondaire modérée.

À l'âge de 1 an, l'enfant pèse 7 kg et une fermeture de la FAP par voie percutanée est décidée. L'abord fémoral artériel et veineux permet la création d'un circuit entre l'artère et la veine fémorale, l'introduction d'une longue gaine à travers l'artère pulmonaire et la mise en place d'une prothèse ASO de 5 mm.

Résultats. – L'angiographie de contrôle n'a pas retrouvé de shunt résiduel. Le patient est sorti 48h après la procédure sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion et aspirine. Un mois plus tard, le ventricule gauche était de taille normale et l'insuffisance mitrale avait régressé. Le matériel prothétique apparaissait volumineux comparé à la taille de l'aorte ascendante et de l'artère pulmonaire, mais les flux dans l'aorte ascendante et l'artère pulmonaire étaient laminaires en Doppler continu.

Conclusions. – Nous concluons que lorsque la chirurgie et contre-indiquée et que la malformation est isolée, il est possible de fermer par voie percutanée certaines formes favorables de fenêtre aorto-pulmonaire, y compris chez les nourrissons.

P177

Cathétérisme interventionnel des veines systémiques : résultats à moyen et à long terme

G. Agnoletti, D. Marini, G. Calcagni, E. Ecochard, P. Ou, Y. Boudjemline, D. Sidi, D. Bonnet

Necker Enfants Malades, Paris, France

Objectif. – Les sténoses vasculaires et les anomalies des vaisseaux entraînant des shunts droite-gauche sont fréquemment retrouvées au cours des cardiopathies congénitales (CC) ou d'autres maladies chroniques. Nous rapportons ici notre expérience des cathétérismes veineux systémiques interventionnels sur une période de 10 ans.

Patients et méthodes. – De janvier 1996 à juin 2006, 45 patients (34 avec et 11 sans CC) ont bénéficié d'un cathétérisme, soit pour occlusion de vaisseaux collatéraux (12 avec et 4 sans CC), soit pour dilatation de sténoses veineuses (22 avec et 7 sans CC). Les résultats à long terme ont été évalués par cathétérisme cardiaque (n=10) ou par TDM cardio-thoracique (n=15).

Résultats. – L'âge et le poids moyen étaient respectivement de 3,7 ans (0,1-43) et 39 kg (2,5-87). 35 stents, 8 dispositifs occlusifs et 11 coils ont été implantés. La procédure n'a pas abouti pour 2 patients.

Il y a eu 2 complications après procédure (déchirure de la veine cave supérieure entraînant une tamponnade chez 2 patients qui avaient bénéficié d'une intervention de Senning et dont le chenal cave supérieur était occlus). Il n'y a eu aucun décès en cours de procédure.

Après un suivi de 6 ans en moyenne (1-10), 14 patients ont été perdus de vue. Il y a eu 4 décès tardifs (3 patients ayant une défaillance cardiaque sur CC, 1 patient sans CC avec fibrose pulmonaire). Parmi 25 patients ayant eu un suivi complet, 18 avaient eu une pose de stent (20 stents) et 7 une embolisation vasculaire. Nous avons observé 4 occlusions de stents (20 %), 1 rupture de stent (5 %) et 2 repermeabilisations vasculaires (22 %). Les pourcentages d'occlusion de stent et de repermeabilisation vasculaire étaient similaires chez les patients sans et avec CC.

Conclusions. – Le cathétérisme veineux interventionnel offre de bons résultats primaires et un faible taux de complications. Cependant, la repermeabilisation après occlusion vasculaire et les thromboses tardives de stent soulèvent le problème des résultats à long terme.

P178

Scanner avec synchronisation cardiaque dans l'évaluation des pontages aorto-coronaires chez l'enfant

M. Jemmali, D. Marini, G. Calcagni, F. Brunelle, P. Vouhe, D. Sidi, D. Bonnet, P. Ou

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Objectifs. – Le pontage aorto-coronaire est une procédure classique de revascularisation coronaire chez l'enfant. La coronarographie invasive est classiquement l'examen de référence pour le contrôle des pontages. Notre observation illustre la place actuelle du scanner 64-coupes avec synchronisation à l'électrocardiogramme dans l'évaluation des pontages aorto-coronaires chez l'enfant.

Patients et méthodes. – Nous rapportons l'observation d'un enfant âgé de 12 ans qui a été hospitalisé pour douleurs thoraciques atypiques. Il a été opéré en période néonatale d'une transposition des gros vaisseaux par switch artériel. Un pontage coronaire entre l'artère mammaire interne gauche et l'artère inter-ventriculaire antérieure a été réalisé dans les suites du transfert des coronaires qui avait compliqué le switch artériel.

Le scanner a été réalisé en apnée avec synchronisation cardiaque : coupes jointives de 64 x 0,625mm ; pitch de 0,16 ; 100 kV ; modulation automatique des mA pendant l'acquisition ; après injection de produit de contraste par voie intraveineuse (Iomeron® 400, 2ml/kg à un débit de 2,5ml/sec). Les images ont été analysées à 75 % du cycle RR, correspondant à la diastole.

Résultats. – Le coroscanner avec reconstructions multiplanaires et tridimensionnelles a permis de vérifier la bonne perméabilité du pontage, en particulier au niveau du site anastomotique. Le reste du réseau coronaire était également normal.

Conclusion. – Le scanner 64-coupes avec synchronisation cardiaque est une technique d'imagerie fiable pour évaluer un pontage aorto-coronaire chez l'enfant. Dans notre pratique, il est réalisé en première intention, en substitution de la coronarographie conventionnelle. Le scanner est particulièrement utile dans ce contexte de douleurs thoraciques atypiques où la probabilité de lésion coronaire est faible. En effet, il permet d'éviter des coronarographies normales.

P179

Scanner cardiaque dans l'évaluation des sténoses congénitales des veines pulmonaires

D. Marini, M. Jemmali, G. Calcagni, G. Agnoletti, F. Brunelle, P. Vouhe, D. Bonnet, D. Sidi, P. Ou

Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Objectif. – Le diagnostic de sténose congénitale des veines pulmonaires est souvent difficile. L'angiographie conventionnelle est classiquement l'examen de référence. Le but de notre étude est d'évaluer la capacité du scanner 64-coupes à visualiser et à détecter les sténoses des veines pulmonaires chez l'enfant.

Patients et méthodes. – De mai 2005 à décembre 2006, 12 examens de scanner cardiaque ont été réalisés chez des enfants suspects de sténoses congénitales des veines pulmonaires. L'âge des patients variait de 1,5 et 12 mois (âge moyen 5 mois).

Les scanners ont été réalisés sans synchronisation cardiaque : coupes jointives de 64 x 0,625mm ; pitch de 0,9 ; 80 kV ; modulation automatique des mA pendant l'acquisition ; après injection de produit de contraste par voie intraveineuse (Omnipaque® 300, 2ml/kg à un débit de 0,5ml/sec).

Les résultats du scanner ont été comparés aux données de l'échocardiographie, du cathétérisme cardiaque et de la chirurgie.

Résultats. – Le nombre total de veines pulmonaires était de 49 (25 se drainant dans le poumon droit et 24 dans le poumon gauche). Il y avait 25 sténoses confirmées par le cathétérisme et/ou la chirurgie. Le scanner a visualisé les 49 (100 %) veines pulmonaires ; l'échocardiographie n'a pu visualisé que 41/49 veines (84 %). Les sténoses ont été détectées dans 100 % des cas au scanner contre 56 % des cas en échocardiographie.

Conclusion. – Le scanner sans synchronisation cardiaque est une technique fiable pour la détection et la caractérisation anatomique des sténoses des veines pulmonaires, en complément de l'échocardiographie. Le cathétérisme cardiaque reste néanmoins utile pour recueillir des informations hémodynamiques complémentaires dans certaines situations.

P180**Cardiomyopathie dilatée ischémique : à propos d'un cas**

J. Bouguila, S. Mabrouk, L. Boughammoura, I. Chabchoub, A. Tej, M. Yacoub, A.S. Essoussi
 CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. – L'anomalie de naissance de la coronaire gauche à partir de l'artère pulmonaire est une cardiopathie congénitale rare, mais grave. Elle est souvent responsable d'une insuffisance cardiaque par ischémie myocardique dès les premiers mois de la vie. Elle prend le masque d'une cardiomyopathie congestive d'allure primitive.

Objectif. – Il est de rappeler, à travers une observation vécue, cette cardiopathie rare et de sensibiliser les pédiatres à la recherche d'une étiologie ischémique devant une cardiomyopathie dilatée de l'enfant.

Observation. – Nous rapportons l'observation d'une fille âgée de 23 mois, ayant des antécédents de broncho-pneumopathies à répétition, qui s'est présentée dans un tableau associant anorexie, asthénie et orthopnée. L'examen clinique a révélé une hypotrophie à -3DS, une pâleur intense et des signes suggérant une insuffisance cardiaque aiguë. La radiographie de thorax a montré une cardiomégalie avec un index cardio-thoracique à 0,7. L'étiologie ischémique a été suspectée devant la présence des ondes Q de nécrose profondes en V4 et V5 sur l'ECG et confirmée à l'échocardiographie qui a conclu à la présence d'une anomalie de naissance des coronaires portant sur la circonflexe qui naît de l'artère pulmonaire. Le bilan a été complété par une angio-coronarographie qui a confirmé la naissance anormale de la coronaire gauche à partir de l'artère pulmonaire avec dysfonction VG majeure.

L'enfant a été traité symptomatiquement (diurétique, inhibiteur d'enzyme de conversion et anti-aggrégant plaquettaire) en attente d'une intervention chirurgicale. Cependant, l'évolution a été rapidement fatale dans un tableau d'insuffisance cardiaque.

Conclusion. – La cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique est une entité rare chez l'enfant, elle ne suggère pas un syndrome métabolique comme chez l'adulte mais une malformation coronaire qu'il faudrait rigoureusement rechercher grâce à une angio-coronarographie.

P181**Souffrance digestive ischémique néonatale et cardiopathie congénitale : qui est coupable ?**

D. Kalfa, O. Ghez, A. Charpentier, P. De Lagausie, B. Kreitmann
 CHU La Timone, APHM, Marseille, France

Objectifs. – Déterminer les relations et la chronologie entre souffrance ischémique digestive (SID), cardiopathie congénitale (CC) et chirurgie cardiaque chez le nouveau-né, et en dégager des éléments de prévention.

Patients et méthodes. – Etude rétrospective (1996-2006) portant sur les nouveaux-nés hospitalisés en néonatalogie, réanimation pédiatrique, chirurgie viscérale ou cardiaque pédiatrique. Le critère d'inclusion était l'existence d'une entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) ou troubles vasculaires de l'intestin, chez les nouveaux-nés porteurs d'une cardiopathie congénitale, qu'ils aient été ou non opérés de la sphère digestive et/ou cardiaque. Sur 4915 nouveaux-nés hospitalisés, 32 avaient à la fois une SID et une CC (20 persistance du canal artériel (PCA) et 12 cardiopathies plus complexes) et ont été inclus dans l'étude.

Résultats. – L'incidence de la SID chez les nouveaux-nés cardiopathes (n=607) et non cardiopathes (n=4308) étaient respectivement de 5,3 % et 2,1 % (p< 10-4). L'incidence des CC chez les nouveaux-nés atteints de SID (n=124) était de 26 %. Parmi les 12 patients atteints d'une cardiopathie complexe, la SID est survenue avant chirurgie cardiaque chez 67 % d'entre eux (délai moyen de 1577 jours après le diagnostic de la cardiopathie). L'état digestif des patients atteints d'une SID associée à une CC a nécessité dans 58 % des cas (7/12) une résection intestinale, (en moyenne 8 jours après les 1ers symptômes digestifs) ; contre 21 % pour ceux atteints d'une SID sans CC (19/92) (p=0,004). La mortalité chez les patients atteints d'une ECUN avec CC était significativement plus élevée (17 % vs 4 %, p=0,02).

Conclusions. – L'existence d'une CC est un facteur de risque significatif de SID chez le nouveau-né. Chez les nouveaux-nés atteints de SID, l'existence d'une CC est un facteur significatif de mortalité. Chez les nouveaux-nés atteints de CC, la SID survient le plus souvent avant même la chirurgie cardiaque. Celle-ci ne joue un rôle dans la survenue de la SID que dans un tiers des cas,

alors que l'hypo débit systémique lié à la cardiopathie est présent dans 100 % des cas. L'un des moyens de prévention de la SID chez le nouveau-né atteint de CC serait ainsi la correction chirurgicale précoce de la cardiopathie, limitant ses conséquences hémodynamiques.

P182**Une cause rare de pathologie mitrale évolutive chez l'enfant : la dysplasie gélophysique**

D. Marini, V. Cormier-Daire, P. Ou, P. Vouhé, D. Bonnet
 Necker-Enfantes Malades, Paris, France

Les valvulopathies mitrales acquises de l'enfant sont rhumatismales et rares chez les enfants français. Les dysplasies valvulaires sont des clés du diagnostic de certains syndromes. Nous rapportons ici une série d'enfants ayant une valvulopathie mitrale progressivement aggravée dans le cadre d'une dysplasie gélophysique (DG), maladie de surcharge probable dont l'origine reste inconnue.

Patients et résultats. – Sur une période de 12 ans, 7 patients ayant une DG et une valvulopathie mitrale ont été identifiés. Chez 4/7, une première échocardiographie était normale ; chez les 3 autres, le diagnostic de la valvulopathie a conduit au diagnostic de la DG. 2 patients avaient une sténose mitrale, 3 une maladie mitrale et 2 une fuite sans sténose. Chez tous les patients, les feuillets valvulaires étaient épaissis et l'appareil sous valvulaire fusionné chez 4. La dysplasie était polyvalvulaire chez 3 patients. 3 patients ont eu un remplacement valvulaire mitral prothétique avant l'âge de 2 ans. Deux patients sont décédés au cours du suivi.

Conclusion. – La DG est une cause rare de pathologie valvulaire progressive chez le nourrisson et le jeune enfant. Elle doit être évoquée devant les anomalies extracardiaques ou l'aspect rapidement évolutif et infiltré des valves cardiaques. Le pronostic est réservé et le dépistage des complications trachéo-bronchiques liées à l'infiltration sous-muqueuse est indispensable à la préparation de la chirurgie cardiaque.

P183**Hypertension artérielle pulmonaire persistante révélant un anévrysme de la veine de Galien chez un nouveau né**

J. Chemli^a, H. Ajmi^a, M. Mhiri^b, K. Tlili^b, N. Zouari^a, S. Hassayoun^a, S. Abroug^a, E. Boughzala^c, A. Harbi^a

^aService de Pédiatrie CHU Sahloul, Sousse, Tunisie

^bService de Radiologie, CHU Sahloul, Sousse, Tunisie

^cService de Cardiologie, CHU Sahloul, Sousse, Tunisie

L'anévrysme de la veine de Galien (AVG) est une malformation complexe non héréditaire associant une dilatation pseudo-anévrysmale de l'ampoule de Galien à une ou plusieurs fistules artério-veineuses. Elle ne représente que 1 % de toutes les malformations vasculaires. Nous rapportons une observation très rare de cette malformation révélée par une hypertension artérielle pulmonaire persistante puis compliquée d'une insuffisance cardiaque et d'une atteinte neurologique.

Observation. – Un nouveau-né de sexe féminin issu d'une grossesse de déroulement normal, a présenté à l'âge de trois semaines une cyanose généralisée lors des pleures et des tétées. La radiographie thoracique montrait une légère cardiomégalie avec une vascularisation pulmonaire normale. L'échographie ne trouvait pas de malformation cardiaque mais montrait une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) très élevée (100 -110mmHg) et des cavités cardiaques droites dilatées. A l'âge de 28 jours, elle était hospitalisée en urgence dans un tableau d'insuffisance cardiaque améliorée par un traitement symptomatique. A l'âge de deux mois, devant la présence d'une microcéphalie et la survenue de crises convulsives toniques généralisées, l'imagerie cérébrale pratiquée (tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique) montrait une malformation artério-veineuse de la veine de Galien, la présence de leucomalacie sustentorielle d'origine ischémique et une hydrocéphalie triventriculaire modérée par obstruction de l'aqueduc de Sylvius. A l'angio-IRM, la malformation était alimentée par pratiquement tout le système artériel du polygone de Willis avec une destruction parenchymateuse sustentorielle secondaire contre-indiquant une embolisation endovasculaire. La prise en charge thérapeutique était uniquement symptomatique. L'évolution était marquée par l'absence de réci-

diver des crises convulsives et un développement staturo-pondéral et psychomoteur insuffisant.

Conclusion. – Une AVG doit être systématiquement recherchée devant une HTAP sévère d'allure primitive chez un nouveau-né. Son pronostic est dans l'ensemble grevé d'une lourde mortalité mais certains patients peuvent être améliorés par une embolisation endovasculaire.

P184

Syndrome du QT long congénital de type 2 diagnostiqué chez un nouveau-né de mère lupique

A. Labbé^a, G. Labbé^a, K. Coste^a, B. Boeuf^a, P. Vanlieferinghen^a, F. Rouveyrol^a, G. Millat^b

^aCHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

^bLyon Bron, Lyon, France

Les nouveau-nés de mères lupiques peuvent présenter des troubles du rythme graves liés à la survenue du bloc auriculo-ventriculaire. Nous rapportons l'observation d'un nouveau né d'une mère traitée pour un lupus pour lequel nous avons découvert un allongement du QT à l'occasion d'un accès de bradycardie.

L'enfant M est hospitalisé en réanimation pour prématurité (31 SA), détresse respiratoire nécessitant une ventilation artificielle de courte durée. Sa mère présente un lupus traité par plaquénil (AC anti SSA, SSB -). Quarante huit heures après la naissance il présente un épisode de bradycardie avec un QTc mesuré à 0.62 ms associé un BAV de type 2. Il est placé sous bêta bloquant et les investigations rythmologiques sont poursuivies (Holter ECG) Compte tenu d'anomalies répétitives à l'ECG (QTc allongé, aspect anormal de l'onde T), une analyse génétique des gènes impliqués dans le syndrome du QT long congénital est demandée. Elle montre que ce nouveau né est porteur de la mutation p. P926fs sur le gène KCNH2 évocateur d'un syndrome du QT long congénital de type 2. L'augmentation des doses de bêta bloquants a permis la normalisation du tracé ECG.

Le diagnostic de syndrome de QT long congénital dans une famille implique une enquête génétique complète, la mise en route d'un traitement bêta bloquant de longue durée, le respect des contres indications médicamenteuses. L'analyse génotypique permet une adaptation thérapeutique et une estimation du pronostic à long terme.

P185

La dispersion des intervalles QT et QTc chez l'adolescent sportif

A.G. Dimitriu^a, F. Mihai^b, L. Pavel^a

^aUniversité de Médecine et Pharmacie, Iasi, Roumanie

^bUniversitatea "Dunarea de jos, Galati, Roumanie

Objectifs. – L'étude de la dispersion des intervalles QT (DQT) et QTc (DQTc) chez l'adolescent sportif en fonction du type de l'effort physique.

Matériel et méthodes. – Patients : 51 adolescents sportifs (14-17 ans) dont 25 avec de l'effort d'endurance (athlétisme, football) – lot I, et 26 sportifs avec un effort statique, de puissance (haltère, lutes, box) – lot II. Lot témoin : 20 adolescents avec l'âge pareille, sains, sans des signes de souffrance cardiovasculaire. Aucun des ces adolescents n'avait pas eu de l'anamnèse ou signes de souffrance cardiaque. Chez les patients et les témoins il y a été effectué l'ECG de surface pour la mesure avec la règle de calcul de l'intervalle QT sur trois cycles cardiaques successives et les valeurs de la dispersion de l'intervalle QT (la différence entre les valeurs maximales et minimales de l'intervalle QT) et de l'intervalle QTc (formule de Bazett).

Résultats. – Les valeurs moyennes de la DQT et DQTc ont été supérieures chez les adolescents des lots I et II comparativement avec les valeurs des témoins, mais les différences n'ont pas été significatives.

Les valeurs les plus élevées chez l'adolescent sportif ont été trouvées dans les cas avec un effort de puissance comparativement avec l'effort d'endurance. Les plus grandes valeurs de la dispersion des intervalles QT et QTc ont été présentes aussi chez les adolescents du lot II, qui peut avoir un risque accru des arythmies ventriculaires. Aucun cas n'avait pas eu des valeurs de l'intervalle QT supérieures aux valeurs normales.

Conclusion. – À côté des autres paramètres ECG, il est utile la recherche comme screening la dispersion des intervalles QT et QTc pendant les contrôles

périodiques, comme indicateur du risque potentiel pour des arythmies ventriculaires chez l'adolescent sportif.

SFP / Rhumatologie

P186

Fibrodysplasie ossifiante progressive révélée par des nodules du cuir chevelu

M. Piram^a, M. Le Merrer^b, S. Fraïtag^b, Y. De Prost^b, C. Bodemer^b

^aHôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^bHôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Le diagnostic étiologique de nodules congénitaux de cuir chevelu (NCC) est difficile et nécessite souvent une biopsie chirurgicale. Un diagnostic rare est la fasciite nodulaire (FN), tumeur bénigne dont la forme céphalique néonatale à nodule unique (FC) est individualisée dans la littérature. Nous avons observé 2 enfants avec un tableau anatomo-clinique de FC dans une forme exceptionnelle à nodules multiples. Le tableau a évolué vers celui d'une fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), maladie génétique rare caractérisée par une ossification progressive et irréversible des tissus musculaires et conjonctifs. Il nous a semblé essentiel à partir de ces 2 cas et de l'analyse de données de patients au sein d'une cohorte française de FOP, d'évaluer la valeur diagnostique précoce de la FC.

2 enfants présentaient de volumineux NCC, non inflammatoires, fermes, évoluant par poussées ± régressives. Le reste de l'examen était normal hormis un hallux valgus congénital. Dans les 2 cas la biopsie chirurgicale d'un nodule concluait à un diagnostic de FN. Puis étaient apparues des poussées ossifiantes dans le cou et le dos responsables d'importantes limitations articulaires.

L'analyse de 42 fichiers de la cohorte française FOP précisait l'existence ou non de NCC dans 27 cas. 16 avaient eu des NCC. Ces nodules étaient les 1ers signes de la maladie et étaient multiples. Tous avaient une malformation congénitale des gros orteils.

La FOP est une maladie méconnue source de nombreuses erreurs diagnostiques conduisant à la réalisation de gestes invasifs aggravant le pronostic. Le retard diagnostique est de 4 ans. Un diagnostic précoce est pourtant essentiel afin d'éviter ce qui peut déclencher une poussée (traumatismes, infections), et administrer en urgence une corticothérapie générale visant à limiter la poussée et à prévenir ossification et ankylose. Des NCC inaugurant une FOP sont rarement rapportés, les 1ères poussées étant décrites surtout au niveau du cou. Notre étude souligne la fréquence de ce mode de présentation (60 %). La malformation du gros orteil fait partie des critères de diagnostic clinique.

Devant tout NCC chez un enfant, d'autant plus s'ils sont multiples, il faut rechercher une malformation des gros orteils, afin d'évoquer au plus tôt un diagnostic de FOP.

P187

Analyse rétrospective de 63 patients atteints de formes complètes et incomplètes du syndrome de Kawasaki

L. Perrin, A. Letierce, C. Guitton, I. Koné Paut

Hôpital Bicêtre, Paris, France

Objectifs. – Le but de l'étude est de comparer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques ainsi que le devenir cardiologique de patients atteints de formes complètes [SKC] et incomplètes [SKI] du syndrome de Kawasaki. L'analyse a aussi pour objectif de mettre en évidence des pistes diagnostiques pouvant aider le praticien dans le diagnostic des SKI.

Méthodes. – Nous avons analysé rétrospectivement les patients diagnostiqués comme SK et hospitalisés dans le service de pédiatrie générale du CHU de Kremlin-Bicêtre entre 1995 et 2006. Ils ont été répartis en 2 groupes : ceux remplissant les critères classiques du SK (4 ou 5 critères avec une fièvre de plus de 5 jours) (SKC) et ceux ne les remplissant pas (SKI). Au niveau clinique, le recueil des données a porté sur l'âge, les critères classiques du SK, et sur ses manifestations atypiques. Sur le plan biologique, l'analyse a porté sur la NFS, les marqueurs de l'inflammation, le bilan hépatique, le ionogramme sanguin et la leucocyturie. L'évolution cardiologique a également été étudiée. Des tests de Student et de Fisher ont été utilisés pour la comparaison.

Résultats. – 63 patients âgés de 2 mois à 14 ans ont été étudiés. Le sexe ratio (H/F) était de 2.3. 39 ont été inclus dans les SKC et 22 dans les SKI (2 ont été exclus car le diagnostic a été jugé peu probable à posteriori). Les SKC présentaient significativement plus de modifications des extrémités, de conjonctivites ($p < 0.0001$) et d'adénopathies ($p = 0.008$). 81.8 % des SKI avaient une dilatation coronaire contre 46.2 % des SKC ($p = 0.008$). 4 anévrismes ont été retrouvés dont 1 chez un SKI. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'âge, la CRP et le nombre de plaquettes. Les 14 examens ophtalmologiques pratiqués ont montré 2 uvéites chez les SKC. 31,5 % des SKI présentaient une leucocyturie.

Conclusion. – Les SKI doivent être rapidement traités car ils peuvent, comme les SKC, présenter des atteintes coronariennes. Le diagnostic de SKI est difficile quand l'échographie cardiaque est normale ce qui nécessite le recours à des pistes diagnostiques plus « indirectes » comme l'uvéite antérieure et la leucocyturie. Des études prospectives semblent nécessaires pour les valider comme critères diagnostiques possibles du SK.

P188

Prévalence et facteurs de risque de déminéralisation dans la mucoviscidose

A. Jourdain, F. Labarthe, S. Willot, C. Giraut, F. Varaigne, D. Jacobi, S. Marchand, C. Maurage
CHRU, Tours, France

Objectifs. – L'allongement de l'espérance de vie dans la mucoviscidose s'accompagne de l'apparition de pathologies ostéoarticulaires fréquentes à l'âge adulte et altérant la qualité de vie des patients. Les **Objectifs** de notre étude étaient (1) de mesurer la densité minérale osseuse (DMO) de patients adolescents et adultes jeunes atteints de mucoviscidose, et (2) de déterminer l'influence des facteurs de risque potentiels de déminéralisation osseuse.

Patients et méthodes. – Trente trois patients (18 garçons) suivis aux CRCMs de Tours ont bénéficié d'une évaluation de leur DMO par absorptiométrie biphotonique à rayon X (DEXA) au niveau lombaire L1-L4, à l'âge médian de 16,2 ans [mini 11,8 ; maxi 30,7]. Différents paramètres cliniques ou biologiques reflétant l'état nutritionnel, respiratoire, infectieux et métabolique, ou l'évolutivité de la maladie ont été recueillis rétrospectivement en période prépubertaire (âge moyen : filles 11ans, garçons 13 ans) et au moment de la DEXA. Le lien entre ces paramètres et le Z-score a été analysé par régression linéaire uni- puis multivariée.

Résultats. – Le Z-score médian était de -1,14 DS [mini -3,64 ; maxi 1,44]. Onze patients (33 %) avaient une ostéopénie ($-2DS < ZS < -1DS$) et 8 (24 %) étaient ostéoporotiques ($ZS < -2DS$). Le Z-score était significativement lié à la taille (DS) des patients au moment de la DEXA ($p < 0,001$) et en prépubertaire ($p < 0,01$). En régression linéaire univariée, le Z-score était associé à des paramètres nutritionnels (apports caloriques et calciques, indice de masse corporelle [IMC]) et infectieux (précipitines antipycocyaniques) prépubertaires, mais aucun d'entre eux n'était significatif au moment de la DEXA. L'analyse en régression linéaire multivariée ($R^2 = 0,37$) a confirmé la relation entre le Z-score et les précipitines antipycocyaniques ($p = 0,03$, $\beta = -1,08 \pm 0,47$), l'IMC exprimé en DS ($p < 0,05$, $\beta = 0,04 \pm 0,02$) et l'apport calorique total ($p = 0,05$, $\beta = -0,29 \pm 0,14$) en période prépubertaire uniquement.

Conclusion. – La déminéralisation osseuse est fréquente (57 %) chez les adolescents et adultes jeunes atteints de mucoviscidose, et liée à des paramètres infectieux et nutritionnels prépubertaires. Des mesures préventives doivent être développées avant la puberté afin de limiter la déminéralisation osseuse à l'âge adulte.

P189

Monoarthrite révélatrice d'une borréliose de Lyme (à propos de 2 observations)

M. Grall-Lerosey^a, I. Gilles^b, S. Abu Amara^a

^aCHU, Rouen, France

^bCentre Hospitalier, Evreux, France

Nous rapportons 2 observations de monoarthrite isolée survenant chez des adolescents sans notion de morsure de tique au préalable. L'anamnèse était évocatrice d'une arthrite septique mais l'examen du liquide articulaire n'orientait

pas vers cette étiologie. C'est la sérologie qui a permis le diagnostic confirmé par PCR sur le liquide synovial dans le second cas.

La borréliose de Lyme est une zoonose transmise à l'homme par piqûre de tique. Elle est due à une bactérie du genre *Borellia burgdorferi* sensu lato. Les principales manifestations sont cutanées, neurologiques et articulaires.

Chez l'enfant, l'érythème cutané migrans (ECM) marqueur de la phase précoce localisée n'est pas toujours retrouvé comme chez l'adulte. Le diagnostic peut être évoqué secondairement devant des complications neurologiques, en particulier des paralysies faciales chez l'enfant mais également des atteintes articulaires comme en témoignent ces deux observations.

Les arthrites peuvent se présenter de façon isolée avec atteinte prédominante du genou comme dans nos deux observations. Il peut s'agir également d'oligo-arthrites asymétriques, de simples arthralgies et de myalgies.

L'analyse histochimique du liquide articulaire confirme le caractère inflammatoire des épanchements avec un taux de leucocytes en moyenne de l'ordre de $20000/\text{mm}^3$.

Les examens complémentaires s'intègrent dans le cadre d'une démarche diagnostique comportant tout d'abord la recherche d'une situation clinique suggérant une borréliose de Lyme, ce qui n'était pas le cas ici. La confirmation du diagnostic repose essentiellement sur les examens biologiques, tests sérologiques : Elisa puis Western Blot de confirmation et enfin, lorsque cela est possible, sur l'amplification génique par PCR du liquide articulaire ou du tissu synovial. Le traitement repose en première intention sur l'antibiothérapie : AMOXICILLINE ou DOXYCYCLINE (si enfant > 8 ans). En cas d'échec, un traitement par CEFTRIAXONE doit être proposé. Les formes chroniques correctement traitées par antibiothérapie peuvent bénéficier d'infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

P190

Maladie de Behcet chez l'enfant révélée par une cécité : à propos d'un cas

T. Meskini, N. Erreimi, E. Said, N. Mouane

Hôpital d'enfants CHU Ibn sina, Rabat, Maroc

Objectif. – L'atteinte oculaire dans la maladie de Behcet de l'enfant est rare, elle peut être inaugurale rendant le diagnostic particulièrement difficile, sa présence aggrave le pronostic de la maladie. Les auteurs rapportent un cas de cécité secondaire à une thrombophlébite cérébrale ayant révélé cette maladie.

Sujet. – Il s'agit d'une fillette de huit ans aux antécédents marqués par des épisodes récidivants d'aphtes génitaux et qui a présenté brutalement une diminution de l'acuité visuelle puis installation d'une perte bilatérale de la vision et perte de l'autonomie. L'examen clinique retrouve une cécité bilatérale, une paralysie bilatérale de la troisième paire crânienne, une abolition du réflexe photomoteur, le fond d'œil retrouvait un œdème papillaire bilatérale, l'examen de la cavité buccale retrouvait un aphte gingival. Le bilan biologique révélait un syndrome inflammatoire important et une anémie. L'angio-IRM cérébrale objective une thrombophlébite du sinus longitudinal et du sinus latéral droit avec un infarctus ischémique et hémorragique de la région occipitale. La corticothérapie et les anticoagulants ont permis une diminution de l'œdème papillaire et l'apparition d'une vision floue.

Conclusion. – L'installation rapide d'une cécité est possible dans une maladie de Behcet méconnue chez l'enfant, elle nécessite un diagnostic précoce, elle peut traduire une thrombophlébite cérébrale dont la prise en charge est urgente afin d'éviter l'évolution vers une perte irréversible de la vision.

P191

La luxation rotatoire C1-C2 : à propos d'une observation

S. Ettair, N. Hessissene, T. Meskini, N. Erreimi, N. Mouane

Hôpital d'enfants, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc

Introduction. – Le déplacement rotatoire atloïdoaxoïdien est une pathologie rare. Un traumatisme même minime peut en être responsable. Parmi les facteurs favorisants cette affection (infections ORL, traumatisme...).

Sujet. – Nous rapportons l'observation d'un enfant admis pour un torticolis évoluant depuis un mois, l'examen clinique a trouvé une attitude vicieuse irréductible du cou, des adénopathies cervicales multiples. L'examen ORL et le bilan biologique normaux, les examens radiologiques (clichés simples du cou, une TDM cérébrale et une TDM cervicale) ont été interprétés normaux.

Les circonstances de survenue étaient déroutantes, l'enfant a présenté brutalement au réveil un torticolis, deux jours après une circoncision traditionnelle à domicile. La mère rapportait également une notion de fièvre quelques jours auparavant dans le cadre d'une rhinopharyngite.

Avant son hospitalisation, l'enfant a reçu un traitement anti-inflammatoire sans amélioration, un tétanos écarté et la luxation rotatoire C1-C2 a été évoquée, et confirmée à la TDM de la charnière cervico-occipitale avec reconstructions tridimensionnelles. L'enfant a bénéficié d'une traction vertébrale avec bonne évolution.

Ce type de luxation ne présente pas de caractéristique clinique particulière orientant initialement vers ce diagnostic. C'est souvent quand le torticolis résiste au traitement symptomatique habituel ou récidive que le diagnostic est suspecté. Si son mode de présentation est aigu son diagnostic est souvent évoqué dans sa forme chronique.

La raideur en position viciieuse rend difficile la réalisation de bons clichés simples, et donc leur interprétation. La réalisation d'un examen TDM est indispensable : elle permet d'affirmer la luxation rotatoire fixée soit par superposition d'images soit par analyse tridimensionnelle multi planaire ou surfacique

Conclusion. – Notre cas permet une mise au point sur cette pathologie rare, souvent méconnue, et qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

SFP / Néphrologie

P192

Epidémiologie des syndromes néphrotiques idiopathiques en Indre et Loire

E. Merieau^a, S. Cloarec^a, S. Benoit^a, G. Deschênes^b, H. Nivel^a

^aCHU Clocheville, Tours, France

^bCHU Robert Debré, Paris, France

Objectifs. – Le principal but de cette étude rétrospective était de rechercher si l'incidence du syndrome néphrotique idiopathique avait augmenté au cours des 10 dernières années. En effet, la prévalence de l'asthme et de l'atopie, fréquemment associés chez les enfants atteints de néphrose est en augmentation. Nous voulions également étudier les caractéristiques épidémiologiques et évolutives du syndrome néphrotique idiopathique.

Matériel et méthodes. – Nous avons inclus tous les enfants, domiciliés en Indre et Loire, suivis à l'hôpital de pédiatrie de Tours ou par les pédiatres libéraux du département pour un syndrome néphrotique idiopathique, dont le diagnostic avait été porté entre le 1er janvier 1985 et le 31 décembre 2004. Nous avons calculé l'incidence grâce aux données des recensements de 1990 et 1999.

Résultats. – Cinquante cinq enfants ont eu un syndrome néphrotique idiopathique durant la période étudiée. L'incidence moyenne sur 20 ans était de 2,89/100 000 enfants âgés de moins de 14 ans. Elle a augmenté au cours des 10 dernières années de 2,37/100 000 entre 1985 et 1994 à 3,41/100 000 entre 1995 et 2004. Le sex ratio était de 0,96 garçon pour 1 fille. L'âge moyen lors de la première poussée était de 4 ans 10 mois. L'asthme et/ou l'atopie étaient associés chez 32,7 % des enfants. La corticosensibilité était de 94,5 %. À la fin de l'étude, 61 % des enfants étaient en rémission prolongée.

Conclusions. – L'intérêt de notre étude était d'être exhaustive sur un département sans biais de recrutement. L'incidence du syndrome néphrotique idiopathique a augmenté au cours des 10 dernières années. Il serait intéressant d'étendre l'étude dans plusieurs départements afin de confirmer cette augmentation d'incidence, afin d'en comprendre les déterminants.

P193

Effets du cyclophosphamide (CP) dans la néphrose cortico-sensible/cortico-dépendante. Expérience Montpellieraine

A. Filleron, A.L. Adra-Delenne, L. Ichay, F. Dalla Vale, H. Valette, D. Morin
CHU, Montpellier, France

Objectif. – Évaluer l'efficacité du CP dans la néphrose corticosensible (CS) avec cortico-dépendance (CD).

Patients et méthodes. – 33 enfants (11 filles) ont été suivis pour une néphrose CS entre 1994 et 2004. L'âge moyen au diagnostic est de 4,6 + 2,7 ans. La corticothérapie (CT) initiale a été débutée à la dose de 60 mg/m²/J de predni-

sonne et poursuivie 4 mois 1/2 avec une décroissance progressive (dose totale : 3990 mg/kg). Les rechutes ont été traitées par prednisone 60 mg/m²/J avec décroissance plus rapide et maintient d'une CT à jours alternés en cas de CD.

Un enfant n'a jamais rechuté, 8 ont présenté une évolution de type "rechuteur rare" et 24 de type "rechuteur fréquent" avec un seuil de CD croissant, justifiant de discuter un complément thérapeutique à la CT pour mauvaise tolérance (HTA, hypertonie oculaire, ralentissement de la croissance, ...) et/ou fréquence et sévérité des rechutes. Parmi ces 24 enfants, 14 ont reçu une cure de CP à la dose de 2 mg/kg/jour pendant 12 semaines (dose totale : 168 mg/kg). Un seul avait reçu auparavant un traitement par ergamizole. Le délai de surveillance après le CP est de 24 mois au minimum.

Résultats. – Le délai entre le diagnostic et le début de traitement par CP a été de 4,2 + 3,4 ans. Le traitement a été interrompu définitivement une fois (cystite hémorragique) et temporairement 3 fois (leucopénie transitoire). Après traitement, la CT a été interrompue en 6 mois chez 10 /13 enfants ayant reçu la dose totale de CP. Dans 3 cas la survenue d'une rechute précoce n'a pas permis l'arrêt de la CT.

Parmi ces 13 enfants, un n'a pas rechuté après CP et 12 ont rechuté avec un délai moyen de 11,5 + 7,6 mois après la fin du CP, l'évolution nécessitant un autre traitement à viser d'épargne de la CT dans 8 cas (mycophénolate mofétil ou ciclosporine)

Conclusion. – Dans notre expérience, le traitement par CP chez les enfants porteurs d'un SN CS avec forte CD n'a été associé à une modification significative de l'évolution que dans 5/13 cas. Dans les 8 autres cas, l'amélioration constatée n'a été que transitoire. Ces résultats sont peut être liés à une sélection trop "sévère" des enfants traités par CP. Ils justifient cependant que des traitements alternatifs, comme le mycophénolate mofétil, soient évalués dans cette indication.

P194

Complications digestives observées au décours du syndrome néphrotique de l'enfant

S. Bachtarzi

Centre pédiatrique du Mansourah, Constantine, Algérie

Introduction. – Le syndrome néphrotique est la 2ème cause de néphropathie glomérulaire chez l'enfant en Algérie. Il est souvent pur et primitif (néphrose lipidique) mais peut être impur et secondaire

Si les complications infectieuses et thromboemboliques sont fréquentes, des complications digestives peuvent être notées et sont de signification variable.

Il peut s'agir de simples douleurs abdominales accompagnant l'installation d'une ascite (crise néphrotique) mais peuvent être la signification d'autres affections ; telles la pancréatite aiguë qui peut mettre en jeu le pronostic vital de l'enfant (urgence médico-chirurgicale +++) et dont la prise en charge est très lourde.

But du travail. – Colliger les complications digestives documentées chez les patients atteints de SN (pur ou impur ; primitif ou secondaire) sur une cohorte d'enfants admis dans un service de pédiatrie générale.

Matériel et méthodes. –

- Patients admis au centre pédiatrique du Mansourah (Constantine –Algérie) et présentant une manifestation digestive dans les 5 dernières années (1 juillet 2001 – 30 juin 2006).
- Etude rétrospective basée sur les dossiers d'hospitalisation et les fiches de suivi (étude informatique Epi info 6).

Résultats. –

- 63 patients ont été suivi pour SN. Des complications digestives ont été restées chez 20 malades. Il s'agissait dans 61 % des malades abdominales sans substratum anatomique ; mais ont été notées aussi :
- Des pénébnites gigues : 10 cas
- Des pancréatites aiguës de différents stades : 04 cas
- Une cholécystite aiguë (SN + drépanocytose) : 01 cas
- Ulcère gastroduodénal : 01 cas

Discussion. – Les complications digestives peuvent se voir au cours du SN comme déjà cité dans la littérature (Broyer, Habib, Lévy). Elles sont souvent banales mais il y a une possibilité d'avoir des formes graves (péritonite, pancréatite, ou thrombose des veines rénales).

Conclusion. – Le pronostic du SN peut être compromis par la méconnaissance et la mauvaise prise en charge des complications digestives. Elles imposent d'être évoquées devant toute douleur abdominale et le type de complication doit être recherché et rétabli par un bilan adéquat.

P195

Sténose de l'artère rénale : à propos de cinq cas pédiatriques

S. Vieira Roth, A. Joyon, C. Lubin, A. Bessiere, J. Brouard, P. Eckart
CHU, Caen, France

Objectifs. – La sténose unique ou multiple d'une ou plusieurs artères rénales est responsable de 15 % des étiologies d'hypertension artérielle chez l'enfant. Son diagnostic requiert la recherche de signes cliniques spécifiques pouvant évoquer des maladies associées comme la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Williams et Beuren, des maladies du tissu conjonctif ou des vasculaires ainsi que des examens complémentaires comme l'écho-Doppler rénal, l'angio-TDM, l'angio-IRM ou l'artériographie (examen de référence).

Nous présentons les cas d'enfants présentant des HTA sur sténose(s) de(s) l'artère(s) rénale(s) dans des cadres nosologiques distincts afin d'illustrer cette pathologie.

Patients et méthodes. – Les enfants étudiés sont cinq enfants suivis dans le service de Pédiatrie de Caen dans le cadre d'une HTA réno-vasculaire. Il s'agit de trois garçons et de deux filles (sexe ratio H/F : 1,5) dont l'âge de découverte de l'HTA varie de 11 mois à 6 ans 10 mois (soit un âge moyen de 4,8 ans).

Résultats. – L'HTA est symptomatique dans 3 cas. (céphalées, dyspnée d'effort).

Le diagnostic a été réalisé par écho-Doppler puis confirmé dans un deuxième temps par angio-scanner dans 3 cas, ou directement sur artériographie dans 2 cas.

Les étiologies retrouvées sont : dysplasie fibro-musculaire (3) ; une neurofibromatose (1), un syndrome de Williams et Beuren (1).

Le traitement pharmacologique a nécessité de 2 à 5 anti-hypertenseurs. L'angioplastie endo-luminale percutanée a été le traitement utilisé pour tous en première intention avec parfois des indications répétées. Une intervention chirurgicale a été réalisée chez un seul.

Le traitement a pu être arrêté dans 1 cas et diminué dans 4 cas. Des échecs de dilatation et des récurrences ont été observés nécessitant un renforcement ou une reprise de traitement.

Conclusion. – L'HTA réno-vasculaire doit être recherchée systématiquement devant toute HTA de l'enfant.

Elle est souvent résistante au traitement pharmacologique. Son traitement causal est l'angioplastie endo-luminale percutanée voire la chirurgie en deuxième intention, réservée aux échecs et contre-indications des angioplasties ou aux sténoses multiples.

P196

Cause rare d'hypertension artérielle curable : la tumeur sécrétante de rénine

F. Villedieu, C. Cuny, D. Nimal, J. Brouard, C. Jeanne-Pasquier, P. Eckart
CHU, Caen, France

Objectif. – Les tumeurs de l'appareil juxtaglomérulaire (ou tumeurs sécrétantes de rénine) sont des causes très rares d'hypertension artérielle secondaire. Depuis la 1ère description de ROBERTSON en 1967, une cinquantaine de cas ont été décrits.

Matériel et méthodes. – Nous rapportons l'observation d'une jeune fille âgée de 14 ans présentant une hypertension artérielle sévère (220/130 mm Hg) découverte fortuitement lors d'une visite médicale réalisée dans le cadre de la médecine du sport.

Résultats. – Les examens montrent une hypokaliémie (2 mmol/l) et une hypochlorémie (90 mmol/l) liées à un hyperaldostéronisme secondaire : aldostérone plasmatique élevée à 1274 pmol/l (normale 30 à 940 pmol/l) et hyperréninémie à 408 ng/l (normale 10 à 50 ng/l). L'échographie et le scanner abdominal révèlent la présence d'une tumeur localisée au niveau du rein droit mesurant 1,6 cm de diamètre. Le traitement chirurgical par tumorectomie est réalisé. L'étude histologique et immunohistochimique (expression CD34) identifie une tumeur sécrétante de rénine. Après l'intervention, la pression artérielle se

normalise et on observe un retour à la normale des taux d'activité rénine plasmatique et d'aldostérone.

Conclusion. – Les tumeurs sécrétantes de rénine sont des tumeurs bénignes rares responsables d'hypertension artérielle secondaire chez le sujet jeune dont le traitement chirurgical permet une guérison définitive.

P197

Le syndrome orellanien : cause rare d'insuffisance rénale aiguë de l'enfant

D. Talmud, A. Wynckel, S. Saad, B. Roussel, J. Motte, C. Pietrement
CHU, Reims, France

Objectifs. – Décrire les circonstances de découverte et les caractéristiques cliniques et para cliniques ayant permis d'aboutir au diagnostic de syndrome orellanien chez un enfant de onze ans, admis aux urgences pédiatriques en Août 2006 pour la prise en charge d'une insuffisance rénale aiguë anurique (urée 54mmol/L, créatinine plasmatique 1137µmol/L, natrémie 124mmol/L, kaliémie 9mmol/L) précédée depuis une semaine de troubles digestifs.

Méthodes. – L'existence d'un tableau similaire chez le père, la mère et le grand-père de l'enfant et les données anamnestiques retrouvant la notion d'une consommation répétée de champignons de type Cortinaires deux semaines avant l'apparition des troubles ont orienté la démarche diagnostique et motivé la réalisation d'une ponction-biopsie rénale (PBR) et la recherche de spores dans un repas contaminé.

Résultats. – L'enfant et son père ont nécessité une épuration extra-rénale. Chez eux comme chez le grand-père, la PBR montrait à des degrés variables, des lésions typiques de néphrite tubulo-interstitielle avec nécrose tubulaire et fibrose interstitielle. La mise en évidence de spores orellanoïdes par microscopie optique dans les mets consommés a confirmé l'étiologie toxique. A cinq mois du diagnostic, l'adolescent est toujours hémodialysé et pose le problème d'une hypertension artérielle difficile à équilibrer, tandis que la fonction rénale s'améliore chez chacun des autres membres de la famille.

Conclusions. – Cause exceptionnelle d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant, le syndrome orellanien est responsable d'une néphropathie tubulo-interstitielle retardée, survenant après une phase pré-rénale digestive aspécifique. La toxicité cellulaire directe de l'orellanine et son caractère dose-dépendant expliquent la sévérité de l'atteinte rénale chez notre jeune patient. Le pronostic de l'intoxication est sévère, aboutissant à l'insuffisance rénale terminale dans 60 % des cas. A l'heure actuelle, aucun traitement spécifique n'est disponible. La corticothérapie et les anti-oxydants n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, le furosémide apparaît comme facteur aggravant. La prise en charge est donc symptomatique, reposant sur l'épuration extra-rénale et parfois la transplantation rénale.

P198

Acidose tubulaire distale : à propos de 21 cas

N. Kahloul, L. Boughamoura, R. Bouguezzi, O. Kraiem, M. Troudi, S. Khammari, F. Amri

Hôpital régional, Kairouan, Tunisie

L'ATD primitive par incapacité du tubule distal à acidifier les urines est secondaire à un dysfonctionnement des pompes H⁺ ATPase et/ou H⁺/K⁺ ATPase. C'est une maladie rare de transmission autosomique dominante ou récessive.

L'objectif de ce travail est d'analyser les aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette maladie.

Matériels et méthodes. – C'est une étude rétrospective portant sur 21 dossiers d'ATD répertoriés dans le service de pédiatrie de Kairouan sur une période de 17 ans (1990-2006).

Résultats. – Il s'agit de 13 filles et 8 garçons (sex ratio : 0,60) dont l'âge moyen au diagnostic est de 16 mois (1 - 54 mois). Une consanguinité parentale est retrouvée dans 12 cas et 8 de nos observations sont des cas familiaux. Les circonstances de découverte sont un retard staturo-pondéral (RSP) : 10 cas, une déshydratation : 7 cas, une broncho-pneumopathie : 4 cas, un rachitisme : 4 cas et un syndrome polyuropolydipsique (SPP) : 1 cas. Cliniquement tous les malades ont présenté un RSP (-2à-4D.S). Un retard des acquisitions psychomotrices est retrouvé dans 14 cas, un SPP et une déshydratation dans 17 cas et des signes de rachitisme dans 13 cas. Sur le plan biologique, l'acidose métabolique est

constante avec un pH moyen à 7,2. Le pH urinaire (pHu) est ? 6 dans tous les cas avec un pHu moyen à 7,39. L'hypokaliémie est présente dans 17 cas. La calciurie est ? dans 15 cas. L'épreuve d'acidification des urines est pratiquée dans 1 cas. Une surdité de perception est présente dans 6 cas. L'échographie rénale a montré une lithiase et/ou une néphrocalcinose dans 12 cas. Tous nos malades sont traités (sérum bicarbonaté? supplémentation potassique et 1?vitD3 si rachitisme). Nous avons déploré un décès (broncho-pneumopathie sévère sur un poumon rachitique), 6 malades sont perdus de vue et 14 malades sont encore suivis avec un recul moyen de 8 ans. Le développement psychomoteur s'est amélioré dans tous les cas ainsi que le RSP.

Conclusion. – L'ATD peut être précoce et sévère ou tardive et modérée. Son diagnostic clinique et biologique est facile et son évolution sous traitement précoce est favorable. La surdité et la néphrocalcinose sont fréquentes d'où l'intérêt de les rechercher systématiquement.

P199

Dysgénésie tubulaire proximale et mutation du gène de la rénine

J. Bacchetta^a, F. Dijoud^b, R. Bouvier^a, G. Putet^c, M.C. Gubler^d, P. Cochat^a

^aHôpital Edouard Herriot, Lyon, France

^bHôpital Debrousse, Lyon, France

^cHôpital de la Croix Rousse, Lyon, France

^dHôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

La dysgénésie tubulaire rénale (DTR) est une pathologie rare et grave du développement tubulaire caractérisée par une anurie fœtale, un oligoamnios et un décès précoce en période néonatale par hypoplasie pulmonaire et hypotension artérielle réfractaire. Ses étiologies sont diverses : malformation cardiaque, hépatopathie, sténose de l'artère rénale, exposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion in utero et mutations des gènes du système rénine/angiotensine.

Nous rapportons le cas d'une patiente anurique en période néonatale, traitée par dialyse péritonéale jusqu'à l'âge de cinq mois et ayant repris une diurèse à l'âge de deux mois, avec en parallèle une amélioration histologique.

Les points d'appel en période prénatale sont un oligoamnios et des reins échographiquement normaux ou discrètement hyperéchogènes. La séquence de Potter est secondaire à l'oligoamnios. En période néonatale, les enfants restent anuriques, hypotendus, dans un contexte de détresse respiratoire sévère. Les sutures crâniennes sont larges, conséquence d'une hypoplasie des os crâniens. Le décès survient précocement. De rares survies de quelques jours ont été observées chez des enfants dialysés dès la naissance et mis sous assistance respiratoire. La reprise de diurèse permettant une survie à long terme en insuffisance rénale chronique est très inhabituelle.

Les lésions histologiques classiques de DTR associent de discrètes anomalies glomérulaires ainsi que des lésions tubulaires, vasculaires et interstitielles.

L'hypothèse physio-pathologique actuellement émise est celle de lésions tubulaires secondaires à une hypoperfusion rénale in utero. Gribouval et al ont récemment rapporté des mutations sur le système rénine/angiotensine pour expliquer cette pathologie selon une transmission autosomique récessive. Chez notre patiente, la DTR est secondaire à une mutation du gène de la rénine.

Il paraît important d'évoquer une DTR en période anténatale devant un oligoamnios inexpliqué avec des reins d'aspect échographiquement normal ou sub-normal. Il est possible que d'autres pathologies néphrologiques puissent être expliquées par des mutations ou des polymorphismes du SRA. Des études complémentaires restent nécessaires pour mieux comprendre le rôle du SRA dans le développement rénal fœtal.

P200

Rein de petite taille acquis suite à une pyélonéphrite aiguë

S. Leroy^a, M. Chalumeau^b, A. Sargent-Alaoui^c, G. Audry^d, D. Gendrel^b, A. Bensman^e

^aService de Pédiatrie Générale, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Université René Descartes et Service de Néphrologie Pédiatrique, hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Université Pier, Paris, France

^bService de Pédiatrie Générale, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Université René Descartes, Paris, France

^cDépartement de Médecine Nucléaire, Service de Radiologie, hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

^dService de Chirurgie viscérale, hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

^eService de Néphrologie Pédiatrique, hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Introduction. – La cause d'un rein de petite taille mis en évidence après une pyélonéphrite aiguë (PNA) n'est pas univoque. Très souvent, des lésions dysplasiques préexistantes à la PNA sont la principale cause de l'atrophie rénale alors découverte. Depuis que ce concept prévaut, la part de l'infection dans la genèse des cicatrices rénales est peut-être sous-estimée. Nous rapportons une description de PNA sévère responsable d'une atrophie rénale acquise.

Observation. – Un enfant de 7 ans a été admis dans notre service pour une première PNA à E. Coli. Dans ses antécédents familiaux, on notait des plusieurs PNA chez sa mère et une néphrectomie pour PNA répétées chez une tante paternelle. Les échographies anténatales de l'enfant avaient montré à plusieurs reprises une discrète pyélectasie droite, avec des reins de taille et d'aspect normaux. A son admission, il était fébrile à 40°C, avec des frissons, des signes fonctionnels urinaires depuis trois jours. L'examen clinique retrouvait, en plus du sepsis, une sensibilité de la fosse lombaire droite. Le syndrome biologique inflammatoire était marqué : CRP = 244 mg/l, procalcitonine = 26 ng/ml. L'échographie rénale montrait deux reins de taille normale (113 mm), sans dilatation de l'arbre urinaire. Sur l'uroscanner, un défaut corticomédullaire de tout le rein droit et non rehaussé après l'injection de produit de contraste a confirmé la PNA droite. L'évolution a finalement été favorable, après une antibiothérapie intraveineuse de sept jours. A distance, une atrophie rénale droite est apparue (rein droit passant de 113 mm à 60 mm), avec une valeur fonctionnelle droite relative estimée à 12 % par la scintigraphie au DMSA à 2 et 12 mois après l'épisode infectieux. La cystographie rétrograde était normale mais la cystographie isotopique a permis de mettre en évidence un reflux vésico-urétéral droit intéressant le pyélon et les bassinets. Une réimplantation vésico-urétérale droite a donc été réalisée et après plus de trois ans de suivi, aucune récurrence infectieuse, ni hypertension artérielle ni altération de la fonction rénale à quel examen n'ont été constatées.

Conclusions. – Cette observation démontre qu'une seule PNA peut aboutir à un rein de petite taille acquis avec perte importante de sa fonction.

P201

Colon fœtal hyperéchogène : expression anténatale de la cystinurie

F. Broux, D. Eurin, G. Landthaler, F. Louillet, B. Hecketsweiler, V. Brossard CHU, Rouen, France

Cas cliniques.

Première observation : Chez une femme primigeste, au troisième trimestre la grossesse, l'échographie fœtale révèle une hyperéchogénéité globale du colon ; le volume colique et le reste du tube digestif sont normaux. Le liquide amniotique, la biométrie et l'I.R.M. fœtales sont normaux. Naissance à terme d'un garçon eutrophique, sans anomalies cliniques ni troubles digestifs. À 14 mois, une pyélonéphrite révèle des lithiases rénales droites, le bilan métabolique révèle une cystinurie.

Deuxième et troisième observations : Ce même aspect de colon fœtal hyperéchogène est observé dans deux autres cas : au troisième trimestre de la grossesse d'une femme deuxième geste et à partir du deuxième trimestre de la grossesse d'une femme primigeste. Il n'y a aucune autre anomalie échographique. Dans les deux situations, une fille eutrophique à terme naît, sans anomalie clinique. Compte tenu des données de la première observation, le diagnostic de cystinurie est évoqué en période prénatale dans ces deux cas et confirmé par la chromatographie des acides aminés urinaires en période néo-natale.

Discussion. – L'association hyperéchogénéité colique anténatale et cystinurie n'est probablement pas fortuite. La cystinurie est une anomalie de réabsorption des acides aminés dibasiques (AAdB), responsable de la formation de lithiases urinaires. Elle s'exprime tôt chez le fœtus dont les urines sont riches en AAdB. Notre hypothèse physiopathologique est la suivante : les AAdB éliminés en excès dans l'urine, passent dans le liquide amniotique qui est dégluti. Dans le colon, la réabsorption d'eau induit une concentration des AAdB qui serait responsable de l'hyperéchogénéité colique. Un trouble de l'absorption intestinale des AAdB peut contribuer à majorer la concentration au niveau colique.

Conclusion. – Ces trois observations sont à confirmer par des études multicentriques prospectives et/ou rétrospectives. La constatation d'un colon hyper-

réchogène en période anténatale doit conduire à la recherche d'une cystinurie à la naissance afin d'instituer précocement un traitement médical préventif de la lithiase urinaire.

P202

Tableau fébrile et inflammatoire prolongé et récidivant, par nécrose hémorragique d'angiomyolipomes

G. Landthaler, F. Broux, A. Liard-Zmuda, F. Louillet, R. Vargas-Poussou
CHU, Rouen, France

L'observation concerne une enfant atteinte d'une Sclérose Tubéreuse de Bourneville, avec retard mental profond, épilepsie sévère, kystes rénaux bilatéraux associés à des nodules pleins évocateurs d'angiomyolipomes (échographies et scanner à l'âge de 6 ans), et hypertension artérielle traitée par enalapril depuis l'âge de 7 ans.

À l'âge de 13 ans, elle présente une fièvre (38°-39°C), des douleurs lombaires gauches avec contact lombaire (hypertrophie importante du pôle inférieur avec imagerie en faveur d'une collection intra-tumorale : hématome ou abcès ?), une hématurie macroscopique et un syndrome inflammatoire biologique (CRP à 193 mg/l avec procalcitonine normale, hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile). Malgré l'absence de confirmation bactériologique de la nature infectieuse des symptômes, un traitement antibiotique injectable à visée urinaire est prescrit ; l'absence de résultat conduira à modifier et prolonger ce traitement pendant un mois, sans effet (CRP à 240 mg/l). Finalement l'évolution se fera progressivement dans un sens favorable. Une artériographie rénale n'apportera pas d'arguments pour faire une embolisation (pas d'image anévrismale). Une symptomatologie identique surviendra 18 mois plus tard, avec une évolution subaiguë sur 4 mois ; l'altération progressive de l'état général va conduire à poser l'indication d'une néphrectomie polaire inférieure gauche : la pièce opératoire est occupée par un volumineux angiomyolipome, siège d'une large nécrose hémorragique. Les suites opératoires seront simples, avec régression de tous les symptômes cliniques et biologiques. Un troisième épisode comparable surviendra 21 mois après le second, avec des arguments en faveur d'une hémorragie intratumorale sur le rein controlatéral ; les symptômes vont régresser spontanément sans antibiothérapie en quelques semaines.

La littérature médicale fait état de nombreux exemples de tableaux fébriles et inflammatoires liés à l'existence d'hématomes profonds, de nécroses tissulaires (infarctus du myocarde, embolies pulmonaires, pancréatiques aiguës, embolisations de tumeurs). Les symptômes observés dans ces situations sont probablement liés à la libération de médiateurs chimiques de l'inflammation (notamment interleukine 6 et TNF alpha).

P203

Relation entre l'intolérance gastrique des AINS et leur néphrotoxicité

F. Louillet, F. Broux, R. Vargas-Poussou, G. Landthaler
CHU, Rouen, France

Introduction. – Les AINS sont souvent prescrits en première intention chez l'enfant pour des affections bénignes. Leur néphrotoxicité est le plus souvent d'ordre hémodynamique, dans des situations d'hypovolémie, par un effet contrariant l'action vasodilatatrice des prostaglandines.

Patients : Cette étude rétrospective rapporte 10 cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez des enfants âgés de 2 à 16 ans. Le traitement par AINS est à doses thérapeutiques, sauf dans 2 cas d'intoxication volontaire (doses imprécises). Le délai moyen du diagnostic d'IRA est de 4,4 jours, coïncidant avec l'hospitalisation pour vomissements (10/10), épigastralgies/douleurs abdominales (5/10), diarrhée (3/10), anurie (1/10) ; 6 fois sur 10 les troubles digestifs sont apparus après la prise de l'AINS. Les valeurs maximales de créatininémie vont de 112 à 538 µmol/L ; l'IRA a nécessité la dialyse dans 2 cas (intoxications volontaires non concernées). Le délai de normalisation des créatininémies va de 10 jours à 4 mois ; un enfant a majoré définitivement une insuffisance rénale pré-existante.

Discussion. – L'originalité de cette série d'observations non sélectionnées est le caractère constant des vomissements, motif principal de l'hospitalisation ; l'AINS semble avoir eu sur les symptômes digestifs un rôle déclanchant (6/10) ou pérennisant (4/10). Malgré l'absence de signes avérés de déshydratation, la néphrotoxicité a certainement été favorisée par une déplétion hydro-sodée,

cause d'hypovolémie (protidémie moyenne : 74g/l). Pertes digestives et conséquences glomérulo-tubulaires de l'ischémie rénale sont probablement simultanées ; l'IRA est donc difficilement évitable (une prise peut suffire-effet rémanant) ; sa fréquence est probablement sous-estimée (surprise du bilan sanguin 9 fois sur 10). Le retour à une fonction rénale normale n'exclue pas une réduction néphronique séquentielle, surtout si le délai de récupération est long.

Conclusion. – Intolérance gastrique et néphrotoxicité des AINS peuvent être liées, ce qui rend aléatoire la prévention des IRA. La néphrotoxicité est probablement plus fréquente et plus sérieuse qu'on ne le pense communément. Rappelons que dans un but antipyrétique et antalgique, l'AFFSAPS recommande de prescrire en première intention chez l'enfant le Paracétamol.

P204

Insuffisance rénale aiguë secondaire aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à propos de 6 observations pédiatriques

R. Novo, L. Harbouche, A. Lahoche-Manucci, M. Dehennault, M. Foulard
Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU, Lille, France

Depuis le 09/09/2004 les recommandations de l'agence de sécurité sanitaire autorisent la prescription des AINS en première intention en cas de douleur et/ou de fièvre.

Nous rapportons 6 cas d'insuffisance rénale aiguë secondaires à la prise d'AINS pris en charge dans l'unité de néphrologie pédiatrique du CHRU de Lille entre 1995 et 2006.

Patients. – L'âge des patients était dans 5 cas sur de 10 à 15 ans. Il n'y avait pas d'antécédents dans 5 cas sur 6 ; Un seul des patients présentait une atteinte rénale pré-existante. Les doses prises per os étaient dans tous les cas à doses thérapeutiques avec apparition de douleurs abdomino-lombaires et de vomissements 2 à 5 jours après. La déshydratation était d'intensité variable avec diurèse conservée dans 3 cas sur 6. Les chiffres de créatininémie variaient au moment du diagnostic entre 24 et 67 mg/l. L'évolution a été spontanément favorable dans 5 cas sur 6 sous traitement symptomatique en 3 à 6 jours. Un cas a nécessité une dialyse courte. Il n'a pas été réalisé de ponction-biopsie rénale.

Discussion. – Les mécanismes de toxicité des AINS sont de 2 types, par inhibition de la synthèse des prostaglandines impliqués dans la vasomotricité rénale ou par mécanisme immuno-allergique. L'arrêt de l'AINS, une réhydratation prudente, permettent la plupart du temps une récupération d'une fonction rénale normale en quelques jours. La présence de signes d'hypersensibilité, le non retour rapide à une fonction rénale normale après arrêt de l'AINS impose la réalisation d'une ponction biopsie rénale à la recherche d'une néphropathie interstitielle immuno-allergique, indication à une corticothérapie orale. Le pronostic à long terme est le plus souvent favorable, mais de rares cas évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.

Conclusion. – Le paracétamol doit rester la classe thérapeutique à prescrire en première intention en cas de fièvre et/ou de douleur.

Les AINS peuvent être prescrits en deuxième intention, après avoir écarté les situations de contre-indication (hypovolémie, atteinte rénale pré-existante).

P205

Devenir rénal des enfants atteints de syndrome hémolytique et urémique typique post diarrhéique

S. Galène Gromez, T. Blanc, F. Broux, S. Marret
CHU, Rouen, France

Objectifs. – Le Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU) typique post diarrhéique est la première cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de quinze ans. La récupération de la fonction rénale, après l'épisode initial, survient dans la majorité des cas, mais des séquelles rénales à type de protéinurie, hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique, liées à la réduction néphronique, peuvent apparaître à long terme et justifient un suivi néphrologique jusqu'à l'âge adulte voire un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II. Cette étude a pour but d'analyser le suivi et le devenir rénal à long terme des enfants atteints de SHU.

Matériels et méthodes. – Entre 1990 et 2004, 37 enfants ont été hospitalisés au CHU de Rouen pour un SHU typique post diarrhéique. Au décours de l'épisode initial, ces enfants ont été suivis cliniquement et biologiquement de façon

trimestrielle puis annuelle par un néphropédiatre avec recueil des données puis analyse statistique.

Résultats. – Le taux de suivi moyen est de 30 % avec un recul maximal de 14 ans. Durant les cinq premières années, les taux d'HTA et d'insuffisance rénale sont de 9 %. Entre 6 et 10 ans après l'épisode initial, le taux d'HTA passe de 33.3 % à 66.7 % et le taux d'insuffisance rénale de 17 % à 33.3 %.

Conclusion. – Dans notre population, le taux de suivi est médiocre mais les taux de séquelles rénales sont non négligeables. Ce travail montre que le suivi à long terme est difficile du fait de l'évolution initiale favorable, de l'absence de symptômes, et de la méconnaissance de la survenue de séquelles tardives et qu'il semble indispensable d'assurer un suivi néphrologique prolongé.

P206

SHU atypique par mutation du CD46 : de nombreuses inconnues persistent

A. Lacoste^a, O. Tandonnet^a, V. Vautier^a, P. Barat^a, V. De Précigout^b, B. Llanas^a

^aHôpital des enfants, Bordeaux, France

^bCHU Pellegrin, Bordeaux, France

Julie, 5 ans, sans antécédent personnel, consulte aux urgences pédiatriques pour des vomissements évoluant depuis 24 heures associés à une pâleur et un subictère cutanéomuqueux dans un contexte fébrile avec oligoanurie. Le bilan biologique confirme le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique (SHU) : anémie hémolytique, thrombopénie, insuffisance rénale aiguë.

Sur le plan familial, son grand-père paternel est décédé d'une insuffisance rénale chronique et son père a présenté en 2002 au décours d'une gastro entérite aiguë un SHU étiqueté typique de bonne évolution sous plasmaphérese.

Devant le diagnostic de SHU atypique (âge supérieur à 3 ans, absence de diarrhée prodromique, antécédent familial), la prise en charge associe une hémofiltration sur cathéter central rapidement relayée par des séances de plasmaphérese quotidiennes puis progressivement espacées, 3 transfusions de culots globulaires rouges et une antibiothérapie par ceftriaxone devant une fièvre et un foyer radiologique du lobe supérieur du poumon droit. L'évolution a été favorable sur les plans clinique et biologique. Après cet épisode aigu ayant duré trois semaines, Julie est suivie régulièrement en consultation son examen clinique et ses bilans biologiques sont normalisés.

Sur le plan étiologique, une mutation hétérozygote du gène CD46 (ou MCP) a été isolée chez Julie et son père. Les facteurs H et I sont normaux. Par ailleurs, l'activité de la protéase du facteur de Willebrand (ou ADAMS 13) est diminuée à 25 %.

Lorsque l'on compare notre cas à la revue de la littérature de nombreuses questions persistent : quelle prise en charge en urgence ? Faut-il prévenir les infections digestives et ORL ? Quelles recommandations vaccinales ? Quelle conduite à tenir si récidive ? Quelle surveillance au long cours ?

P207

L'influence de la hémodialyse sur la dispersion de l'intervalle QT

A.G. Dimitriu, G. Hiastru, O. Brumariu, L. Pavel

Université de Médecine et Pharmacie, Iasi, Roumanie

Objectif. – de rechercher les modifications des valeurs de la dispersion des intervalles QT (DQT) et QTc (DQTc) induites par la séance de hémodialyse chez les enfants avec de l'insuffisance rénale chronique (IRC) dans une programme de hémodialyse chronique

Matériel et méthodes. – Patients : 13 enfants âgés de 2 à 17 années avec de l'IRC dans un programme de hémodialyse chronique 3 séances / semaine. Chez les patients en avant et a une demie heures après de la séance de hémodialyse, ils ont été déterminés sur l'ECG de surface par la mesure avec la règle de calcul sur trois cycles cardiaques successives, les valeurs des intervalles QT et QTc et les valeurs de la dispersion de l'intervalle QT (la différence entre les valeurs maximales et minimales de l'intervalle QT) et de l'intervalle QTc (formule de Bazett). Ces valeurs de DQT et DQTc ont été comparés avec les valeurs obtenues chez 20 enfants sains, sans des atteintes rénales ou cardiovasculaires.

Résultats. – Chez les enfants avec de l'IRC en avant de la séance de hémodialyse les valeurs de la DQT et DQTc ont été supérieures aux celles des enfants témoins sains dans 5/13 cas. Après la séance de hémodialyse, le pourcentage

des valeurs accrues de la dispersion a augmenté au 10/13 cas pour l'intervalle QT et au 11/13 cas pour l'intervalle QTc. Aussi il a survenue une augmentation de valeurs moyens des DQT et DQTc : DQT de $46,45 \pm 15,37$ msec à $70,90 \pm 24,63$ msec et DQTc de $55,45 \pm 21,86$ msec à $80,63 \pm 32,54$ msec. Les plus importantes augmentations des DQT et DQTc ont été chez les patients qui présentaient et de l'hypertension artérielle systémique avec un traitement antihypertenseur et de la cardiomyopathie hypertrophique concentrique. Il n'a pas pu d'établir une corrélation entre l'augmentation de la dispersion des intervalles QT et QTc et les modifications biochimiques conséquences à la hémodialyse ou la durée de la séance

Conclusions. – La séance de hémodialyse peut augmenter la DQT et DQTc qui constituent des facteurs des risque pour des arythmies ventriculaires sévères chez l'enfant avec l'IRC dans un programme de hémodialyse chronique. Ce fait justifie la recherche systématique de ce paramètre ECG en avant et après la séance de hémodialyse.

SFP / Pneumologie-Allergologie

P208

Pleuropneumopathies infectieuses de l'enfant. Expérience d'un service de pédiatrie générale de l'Est Algérien

N. Bouchair, N. Roustila, Z. Bouderd, M. Bentebbal, Y. Benkahoul, M. Serhani, M. Cheriet

Service de Pédiatrie CHU Benbadis, Constantine, Algérie

Objectifs. – L'objectif de cette étude est de mieux préciser les modes de présentation clinique, biologique et radiologique de ces pleuro pneumopathies et évaluer les procédures thérapeutiques mises en œuvre

Patients et méthodes. – Les auteurs ont analysés de façon rétrospective, 112 dossiers d'enfants pris en charge pour infection pleuro pulmonaire de Janvier 1995 à Décembre 2005 dans le service de pédiatrie du CHU de Constantine.

Résultats. – L'âge moyen était de 8,1 ans. Le délai moyen d'apparition des symptômes était de 15 jours ; 2 enfants sur 3 avaient reçu des antibiotiques au préalable. Un foyer radiologique était présent dans 2 cas sur 3 avec épanchement pleural constant, unilatéral dans 93 % des cas. L'échographie initiale a retrouvé un cloisonnement dans 28 % des cas. La ponction pleurale effectuée dans 57 % des cas. L'enquête bactériologique a identifié un germe chez 38 enfants ; il s'agissait d'un staphylocoque dans 3 cas sur 4 et d'un pneumocoque dans 2 cas seulement. Sur le pan thérapeutique, une bithérapie antibiotique IV a été instaurée dans 3 cas sur 4. L'évacuation de l'épanchement pleural a été réalisée 27 fois : 10 fois par ponctions itératives et 17 fois par mise en place d'un drain thoracique. La durée moyenne d'hospitalisation a été de 13,5 jours ; l'évolution a été jugée favorable dans 3 cas sur 4 ; une pleurésie enkystée a été notée dans 16 cas ; un seul enfant a nécessité une décortication chirurgicale ; 2 décès ont été enregistrés.

Conclusion. – Notre diagnostic bactériologique n'est pas très performant avec une identification du germe en cause dans seulement 1 cas sur 3. En revanche l'échographie a radicalement modifié notre approche diagnostique et thérapeutique. L'introduction de la thoroscopie nous permettra certainement d'améliorer nos résultats en terme de réduction de la durée d'hospitalisation, en attendant que des études prospectives multicentriques puissent définir des recommandations consensuelles de prise en charge.

P209

Le tabagisme passif diminue le monoxyde d'azote expiré chez l'enfant asthmatique

Y. Laoudi^a, L. Nikasinovic^b, F. Sahraoui^a, A. Grimfeld^a, I. Momas^b, J. Just^a

^aHôpital Trousseau, centre de l'asthme et des allergies, APHP et Faculté de médecine, Paris, France

^bLaboratoire de Santé Publique - Environnement, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Paris5, Paris, France

Résumé : La mesure de la fraction expirée de monoxyde d'azote (FeNO) en tant que témoin de l'inflammation bronchique d'origine allergique, est une technique très prometteuse pour l'exploration et le suivi thérapeutique de l'asthme allergique. Néanmoins, la connaissance des différents facteurs influençant cette

mesure est nécessaire pour une bonne interprétation des résultats. Très peu d'études ont évalué l'effet du tabagisme passif (TP) sur cette mesure et leurs résultats sont discordants.

Objectif. – évaluer l'impact de l'exposition au TP sur la mesure de la FeNO chez l'enfant asthmatique allergique.

Patients et méthodes. – Enfants asthmatiques allergiques naïfs de tout traitement corticoïde âgés d'au moins 5 ans sont explorés comme suit : mesures anthropométriques, gravité de l'asthme selon le GINA, exploration fonctionnelle respiratoire, mesure de l'éosinophilie sanguine, Pricks tests, IgE totales et spécifiques et mesure de la FeNO. L'exposition au TP a été évaluée par questionnaire. L'enfant est dit exposé si ses parents fument au moins 5 cigarettes par jour au domicile.

Résultats. – Deux groupes d'enfants comparables sur les paramètres précités, dont 48 sont non exposés (TP-) et 22 exposés (TP+), ont été inclus. La moyenne de FeNO dans le groupe TP- était de $62,3 \pm 29,1$ ppb versus $30,3 \pm 17,6$ ppb chez le groupe TP+ ($p < 10^{-5}$). Une relation dose-réponse est retrouvée entre les valeurs de FeNO et le nombre de cigarettes fumées au domicile de l'enfant ($r = -0,41$; $p < 10^{-4}$). Après ajustement sur les variables de confusion (âge, sévérité de l'asthme, éosinophilie sanguine et nombre de sensibilisations allergéniques), l'analyse multivariée montre que l'exposition au TP est négativement et significativement associée aux variations de FeNO ($p < 10^{-4}$) et qu'elle représente le premier facteur de variation de cette mesure. Cette variable « nombre de cigarettes fumées au domicile » permet d'expliquer, à elle seule, 33 % des variations de FeNO.

Conclusion. – Cette étude montre que l'exposition au TP réduit significativement la FeNO chez l'enfant asthmatique allergique, indépendamment des autres facteurs. L'ajustement du résultat de la FeNO sur l'exposition au TP paraît donc indispensable pour une interprétation correcte de cette mesure.

P210

Bronchiolite aiguë du nourrisson de moins de 3 mois : profil épidémiologique et thérapeutique

L. boughamouira, J. Bouguila, S. Chaieb, F. Hmila, N. Souayah, M. Yacoub, A.S. Essoussi

CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. – La bronchiolite aiguë est une affection épidémique fréquente. Elle touche des nourrissons de plus en plus jeunes, surtout de moins de trois mois qui sont prédisposés à développer des formes sévères.

Le but de notre travail est de déterminer les profils épidémiologique et thérapeutique des bronchiolites du nourrisson de moins de trois mois.

Patients et méthode. – Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une période de 3 ans (du 1^{er} Mars 2003 au 28 Février 2006), portant sur 110 nourrissons d'âge inférieur ou égal à 3 mois, hospitalisés pour bronchiolite aiguë au service de pédiatrie du CHU Farhat Hached de sousse.

Résultats. – L'âge moyen était de 56,4 jours. L'incidence annuelle était de 4,2 %. Une prédominance masculine était constatée (sex ratio = 1,75). Une hypotrophie était retrouvée chez 18,2 % des cas, des antécédents de faible poids de naissance dans 21,8 % des cas, de prématurité dans 20,9 %, et de détresse respiratoire néonatale dans 16,4 % des cas. La prise en charge était symptomatique (hydratation, kinésithérapie, nébulisation). Une corticothérapie était prescrite chez 48,2 % des patients. La durée moyenne d'hospitalisation était de $5,65 \pm 3,77$ jours. Nous avons déploré un décès. Nous avons eu recours à la ventilation assistée chez deux patients hypotrophes et trisomiques. La forme était jugée grave en présence d'un de ces critères : apnée, cyanose, fréquence respiratoire > 60 cycles /mn, SaO₂ < 94 %, hypoxie, hypercapnie, ventilation assistée.

Après analyse uni variée nous avons retrouvé que 63,3 % de nos patients avaient présenté une forme grave, que la prématurité, l'anémie, la présence d'une surinfection bactérienne prédisposent à des formes sévères, et que les antécédents en période néonatale prédisposent à une hospitalisation prolongée. L'analyse multi variée a retrouvé que la prématurité, la souffrance fœtale aiguë, et la détresse respiratoire néonatale étaient les trois facteurs les plus associés à une forme grave.

Conclusion. – La bronchiolite aiguë est une pathologie le plus souvent bénigne chez le nourrisson. L'âge inférieur à trois mois est un élément essentiel pou-

vant intervenir dans le choix de la prise en charge, en raison du risque qui lui est attribué à développer une forme sévère de bronchiolite.

P211

Bronchiolite virale : évaluation d'une séance de kinésithérapie

A.L. Delenne, C. Lacan, L. Morotti, M. Voisin, F. Council

Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Les recommandations actuelles concernant l'utilisation de la kinésithérapie de drainage bronchique chez le nourrisson présentant une bronchiolite ne reposent sur aucun travail de validation clinique. Des études pilotes préliminaires de tolérance et d'efficacité sont donc indispensables pour évaluer cette technique.

Objectif. – le but de la présente étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à court terme de la technique d'accélération du flux expiratoire chez des nourrissons hospitalisés pour bronchiolite virale.

Patients et méthodes. – 29 enfants âgés de 1 à 24 mois (âge moyen 4 mois), hospitalisés pour bronchiolite virale ont été inclus. La recherche de VRS était positive pour 79 % d'entre eux. L'effet d'une séance de kinésithérapie par enfant a été évalué avec un score clinique, une mesure des gaz du sang capillaire, une mesure de la SaO₂ par oxymétrie de pouls. Les mesures étaient effectuées avant et 30 minutes après chaque séance.

Résultats. – la séance de kinésithérapie n'a pas eu d'effet délétère sur le score clinique, les échanges gazeux et les constantes hémodynamiques. Une augmentation significative du pH sanguin a été constatée ($7,41 \pm 0,04$ vs $7,43 \pm 0,04$, $p < 0,01$). Ce résultat n'est pas lié à l'hyperventilation puisque la fréquence respiratoire reste stable après kinésithérapie. On note qu'au contraire, la fréquence respiratoire diminue significativement dans le sous-groupe des enfants pour lesquels sont prescrits des antibiotiques. Seuls les garçons ont vu leur SaO₂ s'améliorer après kinésithérapie (+1 point, 0 à +2, $p < 0,05$). Les enfants de parents fumeurs ont eu un décalage thermique significatif (+ 2°C, -2 à +5, $p < 0,05$).

Conclusion. – cette étude pilote documente l'effet d'une séance de drainage bronchique au cours de la bronchiolite aiguë du nourrisson. Elle permettra le choix de critères d'évaluation pertinents ainsi que le calcul du nombre de sujets nécessaires à des études contrôlées d'efficacité.

P212

Dans la mucoviscidose, la distension thoracique précoce est prédictive des fonctions respiratoires à 6 ans

I. Michelet, L. Couderc, C. Fontaine, C. Leguillon, B. Masseline, C. Marguet
CHU, Rouen, France

Objectif. – Il existe une inflammation bronchique précoce dans la mucoviscidose en dehors de toutes infections bactériennes. Nous avons évalué le caractère prédictif des fonctions respiratoires (EFR) mesurées nourrisson à l'âge de 6 ans.

Matériel et méthodes. – Les courbes débits volumes spontanées, résistances pulmonaires, volume courants, capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), l'index d'obstruction Te/TePTF ont été mesurées (Sensormedics 2600). A 6 ans, les EFR ont été évalués par spirométrie conventionnelle.

Résultats. – 30 nourrissons dépistés en période néonatale (1992-2001) ont été évalués. Les épreuves fonctionnelles respiratoires ont été classées en 4 catégories : normales, obstructives, distension ou associant les deux types d'anomalies. 66 % des nourrissons sont obstructifs indépendamment des symptômes préexistants, 23 % sont distendus et 23 % sont normaux. A 6 ans, 33 % ont une courbe débit volume normale et 35 % sont distendus. Les EFR associant obstruction et distension sont plus fréquentes chez les symptomatiques (6/15) qu'asymptomatiques (0/15). Nous n'avons pas retrouvé de caractère prédictif des mesures précoces à titre individuel. Par contre, il existe une corrélation positive significative entre la distension thoracique évaluée à partir de la CRF du nourrisson à l'âge de six ans.

Conclusion. – La distension thoracique mais pas l'obstruction bronchique chez le nourrisson est prédictive des fonctions respiratoires mesurées à l'âge de 6 ans dans la mucoviscidose.

P213

Etude des IgG anti aspergillus fumigatus chez des enfants atteints de mucoviscidose

I. Michelet, L. Couderc, C. Leguillon, B. Masseline, L. Favennec, C. Marguet
CHU, Rouen, France

Objectif. – L'Aspergillose broncho-pulmonaire allergique médiée par l'*Aspergillus fumigatus* est une complication infectieuse évolutive de la mucoviscidose. Ses critères diagnostiques se confondent souvent avec l'évolutivité propre de la mucoviscidose. Le diagnostic difficile à établir repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques, sérologiques, et radiologiques. Le but est d'établir le rôle potentiel diagnostique et thérapeutique propre du dosage des IgG anti *aspergillus fumigatus*.

Patients et méthode. – Ce travail étudie chez 18 d'enfants atteints de mucoviscidose traités ou non (antifongique associé ou non à une corticothérapie) la sérologie ELISA mesurant le taux d'immunoglobulines G (IgG) spécifiques d'*aspergillus fumigatus*. Le travail débute lors de la première sérologie positive au cours de la surveillance respiratoire de la mucoviscidose.

Résultat. – On observe que les tous critères diagnostiques de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique sont rarement réunis initialement. L'immunoglobuline G reste un paramètre à intégrer dans un contexte évocateur ne permettant pas à elle seule d'établir le diagnostic. Néanmoins sa positivité reste nécessaire pour instaurer un traitement. Chez les enfants traités, le taux d'IgG diminue significativement au terme d'un an de traitement confirmé par la réaugmentation du VEMS prouvant l'amélioration clinique. Mais, ces taux d'IgG semblent se réaccroître régulièrement à distance sous traitement laissant apparaître des problèmes d'échappement (itraconazole), d'observance thérapeutique, et de choix de molécule antifongique.

Conclusion. – Les IgG spécifiques de l'*Aspergillus fumigatus* demeurent donc un paramètre indispensable au diagnostic, à l'indication et au suivi thérapeutique de l'Aspergillose broncho-pulmonaire allergique dans la mucoviscidose.

P214

L'allergie aux protéines de lait de vache : à propos de 181 observations

L. Couderc, C. Claudot, E. Mallet

Département de pédiatrie médicale, unité de pneumologie et allergologie CHU Charles Nicolle, Rouen, France

Matériel et méthodes. – Nous avons analysé une population de 181 enfants allergiques au lait de vache, venus en hôpital de jour pour un test de provocation orale au lait (TPO). Nous avons relevé l'histoire clinique d'allergie, le bilan allergologique comprenant les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques, ainsi que le résultat du TPO

Résultats. – L'allergie aux protéines du lait de vache (APLV) débute précocement avant 6 mois touchant plus les garçons (58 %) que les filles. L'âge moyen de survenue de APLV dans notre population est de 73 jours. Les manifestations allergiques les plus fréquemment rencontrées sont surtout les troubles digestifs (35,9 %), l'eczéma (22 %), l'urticaire et œdème (18,1 %). Les réactions respiratoires et anaphylactiques graves sont moins fréquentes. Il existe un lien significatif entre les TC et les IgE spécifiques d'une part et l'échec au TPO d'autre part. Les IgE spécifiques ont une valeur prédictive positive très importante (92 %) quand leur taux est supérieur à 15 kU/L. Le TPO doit être réalisé après au moins 6 mois d'éviction des protéines du lait de vache. Dans notre étude, l'âge moyen au moment du premier TPO est de 14 mois. Lors de ce premier TPO, 68,5 % des enfants ne vont pas présenter de réactions allergiques. Pour ceux qui ne tolèrent pas le lait, d'autres TPO sont réalisés ultérieurement

Conclusion. – Les manifestations allergiques sont multiples avec une prédominance des signes digestifs et cutanés. Le bilan allergologique apporte un élément au diagnostic et permet de guider la date du TPO. Ce dernier est inutile si les IgE spécifiques sont supérieures à 15 KU/L. Le traitement repose sur l'éviction des protéines lactées bovines. L'allergie aux protéines du lait de vache est une allergie alimentaire dont l'évolution est favorable puisque au total 91,7 % des enfants suivis ont guéri avant l'âge moyen de 18 mois avec des extrêmes entre 4 et 78 mois.

P215

Intolérance aux protéines du lait de vache (IPLV) d'expression digestive extrême

S. Hadji, B. Yakeu, B. Lassouane, K. Othmani, G. Scart
CHI Robert Ballanger, Aulnay sous Bois, France

Introduction. – Classiquement l'IPLV associe diarrhées ou vomissements. Elle doit être souvent évoquée en néonatalogie devant des troubles digestifs atypique ou extrême.

Observations. – M1 : hospitalisé car vomissement et ballonnement abdominal majeur. L'état général est conservé, l'anus perméable avec émission de méconium. L'ASP montre une aérocolie majeure. La biologie est normale. La biopsie rectale élimine une maladie de Hirschsprung. Il est par prudence alimenté avec un hydrolysate de PLV. Le ballonnement persiste. Une formule de type Neocate* permet une amélioration spectaculaire avec disparition totale du ballonnement. Les PLV sont réintroduites à 9 mois sans problème.

M2 né à terme : hématomèse massive. L'endoscopie montre une oesogastro-duodénite sévère, avec secondairement déglobulisation et état de choc nécessitant une transfusion. Pas de cause chirurgicale retenue. A H24 l'état général est parfait permettant une alimentation avec une formule de type Neocate*. Les IgE spécifiques sont négatives comme c'est souvent le cas à cet âge. Les tests cutanés n'ont pu être réalisés. Le bilan allergologique étant resté négatif, les PLV sont réintroduits à 9 mois sans difficulté.

M3, né à terme, diarrhée sanglante avec choc nécessitant une transfusion. L'échographie abdominale et l'ASP éliminent une cause chirurgicale. Il est alimenté dès le lendemain avec une formule de type Neocate*. L'évolution clinique est rapidement favorable. Après un bilan allergologique négatif, on réintroduit les PLV à 9 mois sans difficulté.

Commentaire. – L'IPLV est fréquente et peut avoir des causes multiples. Elle prend des aspects cliniques variés rendant compte de mécanismes immunologiques divers : dermatite atopique, constipation, RGO, vomissement, anaphylaxie, urticaire, rhinite, otite, asthme, toux. Nous rapportons 3 observations néonatales d'IPLV atypiques dans leur forme extrême d'expressions.

Conclusion. – Ce travail montre que la clinique de l'IPLV peut être atypique. Une constipation opiniâtre peut être une IPLV. Une rectorragie ou une hématomèse massive peuvent être secondaires à une IPLV. Une cause chirurgicale doit toujours être évoquée et éliminée.

P216

L'hypersensibilité non IgE-dépendante aux protéines du lait de vache serait-elle une des causes de l'hyperactivité chez l'enfant ?

T. Aboudiab^a, L. Léké^b, K. Zahrédine^c, J. Darras^a, S. Al Hawari^a, J. Chouraki^a

^aNéonatalogie, Saint Quentin, France

^bCHU, Unité de néonatalogie, Amiens, France

^cLaboratoire de Biologie Médicale, Saint Quentin, France

Introduction. – L'hypersensibilité alimentaire non IgE-dépendante telle qu'elle a été décrite par Gell et Coombs garde son intérêt sur le plan immunologique. Les études que nous menons depuis plusieurs années ont permis d'évoquer un lien entre l'hypersensibilité non IgE-dépendante aux protéines du lait de vache et une certaine symptomatologie digestive et extra digestive chez l'enfant tels les coliques, le reflux gastro-oesophagien, l'anorexie du nourrisson, l'otite séreuse, la fatigue chronique, l'asthme, la constipation ou la vulvite chez la fillette. Nous avons voulu savoir si, l'hyperactivité chez l'enfant pourrait être due à cette même étiologie.

Observation. – Quinze enfants, huit filles et sept garçons âgés de 18 mois à six ans, ont consulté pour une hyperactivité diurne permanente associée à d'autres symptômes ou signes non spécifiques tels l'eczéma, les troubles du sommeil, le somnambulisme, le bégaiement, la constipation ou les douleurs abdominales. Dans les antécédents de leur première année de vie, on relevait des symptômes tels des coliques, un reflux gastro-oesophagien, des bronchites à répétition, de l'eczéma ou des troubles du sommeil. La suppression du lait de leur alimentation avec le maintien d'une faible quantité des produits laitiers fermentés a permis une diminution de leur hyperactivité en 48 heures dans treize cas, la suppression de tous les produits laitiers chez les non répondants (2/15 cas) avait atténué leur symptomatologie. La réintroduction du lait dans l'alimentation des 15 enfants a reproduit les mêmes symptômes dans un délai de 48

heures. Les tests immunologiques ont été en faveur d'une hypersensibilité non IgE-dépendante aux protéines du lait de vache.

Discussion. – La diversité des réponses de l'organisme face à un antigène qu'il soit alimentaire ou pas, nous mène à suggérer un lien entre l'hypersensibilité non IgE-dépendante aux protéines du lait de vache et l'hyperactivité chez les enfants ayant eu une symptomatologie digestive et extra digestive non spécifique durant la première année de la vie. La symptomatologie pouvant être induite par un mécanisme immunologique qu'il soit par le dépôt de complexes immuns, une médiation cellulaire ou par d'autres mécanismes qui demeurent inconnus.

P217

Test de provocation oral (TPO) à l'arachide chez l'enfant

A. Labbé, C. Mérité, A. Tridon, J.L. Fauquert

CHU, Clermont-Ferrand, France

L'allergie à l'arachide est l'allergie alimentaire la plus fréquente chez l'enfant de plus de trois ans. Le test de provocation orale a valeur de diagnostic de référence, bien qu'il soit coûteux et réservé à l'usage hospitalier car non dénué de danger.

Objectifs. – Le but de notre étude est de développer des stratégies diagnostiques fiables afin de réduire ses indications, et d'affiner son interprétation en se référant à la variation du dosage de la tryptase sérique.

Matériel et méthode. – Nous avons analysé 170 tests de provocation orale en simple aveugle qui vous ont sensibilisés à l'arachide en étudiant trois critères : la valeur prédictive des tests cutanés (extrait commercial), du dosage des IgE spécifiques (technique Imulite 2000 DPC) et la variation relative de la tryptase entre le début et à la fin du test.

Résultats. – Toute valeur de test cutané supérieure ou égale à 16 mm à une VPP de 100 %. Il en est de même pour tout taux d'IgE spécifiques supérieur ou égal à 11,4 KUI/L. Toute variation relative du taux de tryptase entre le début et la fin du test supérieur ou égal à 92 % à une VPP de 100 % ;

Conclusion. – Cette étude est la première réalisée sur la valeur prédictive des IgE spécifiques avec la technique Imulite 2000 DPC. Lorsque le TPO est douteux (critère de positivité de nature subjective), la variation relative de la tryptase apporte un complément d'information.

P218

Une cause méconnue de malaise chez l'adolescente : l'hyperventilation

A. Prugne, S. Clavier, C. Schweitzer, F. Marchal, P. Monin

Hôpital d'Enfants de Nancy, Vandoeuvre, France

Le syndrome d'hyperventilation (SH) est une cause reconnue de malaise chez l'adulte. Il se manifeste typiquement chez des patients anxieux, qui présentent une habitude comportementale pathologique à hyperventiler. L'hypocapnie qui en résulte renforce l'anxiété et provoque des troubles à expression neurologique (malaise, déséquilibre et fourmillements). Seule une rééducation de la ventilation volontaire peut aider le patient à briser le cercle vicieux de l'hyperventilation et de l'anxiété. Il existe peu de descriptions de ce syndrome chez l'enfant, ainsi que chez l'adolescent.

Description clinique. – Nous présentons le cas d'une jeune fille de 14 ans hospitalisée pour un bilan de "dyspnée". Les symptômes évoluaient depuis plusieurs semaines. La dyspnée était apparue au moment d'une séance d'éducation physique à l'école. Rapidement la sensation d'oppression thoracique, les déséquilibres et les malaises avaient conduit l'enfant à une quasi sédentarité. Le bilan biologique, l'ECG et l'échographie cardiaque réalisés au moment des symptômes inauguraux excluaient une embolie pulmonaire. A l'admission l'ionogramme révélait une hypokaliémie modérée à 3,3 meq/l. L'exploration fonctionnelle respiratoire mettait en évidence un discret syndrome obstructif réversible. La mesure de la PetCO₂ permettait d'évaluer la capnie à 25 mmHg. La ventilation était quant à elle très élevée à 30 l/min. Un examen de la TcPO₂ nocturne confirmait une capnie normale lors du sommeil. Un scanner cérébral permettait d'éliminer une origine centrale de l'hyperventilation. L'examen pédo-psychiatrique relevait la présence d'un terrain pathologique à tendance dissociatif.

Conclusion. – Le SH est rarement évoqué chez l'enfant bien qu'il s'agisse d'une pathologie fréquente chez l'adulte. Un certain nombre de troubles cliniques et certaines manifestations biologiques (hypokaliémie, syndrome obstructif) peuvent être la conséquence de l'hypocapnie. Bien qu'il survienne habituellement dans

un contexte psychologique particulier, le SH doit être évoqué devant un malaise atypique surtout lorsqu'il est associé à une hypocapnie et/ou une hypokaliémie.

P219

Syndrome hépatopulmonaire compliquant une maladie de Gaucher

J. Bouguila, N. Jaouadi, I. Chabchoub, A. Tej, L. Boughammoura, M. Yacoub, A.S. Essoussi

CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Introduction. – Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est défini par l'association ; d'une maladie chronique du foie, d'une hypoxémie avec PaO₂ inférieure à 70mmHg et d'une vasodilatation pulmonaire. Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence de la vasodilatation pulmonaire par deux examens essentiels : l'échographie cardiaque avec épreuve aux micro bulles et la scintigraphie pulmonaire aux macro-agrégats d'albumine marqués au 99mTC. Le pronostic est sévère avec un taux de mortalité élevé et le seul traitement durablement efficace est la transplantation hépatique.

Objectifs. – est de mettre en exergue cette entité pathologique sévère en insistant sur l'intérêt d'un dépistage et d'un diagnostic précoce du SHP chez les enfants atteints d'une maladie hépatique chronique.

Observation. – L... âgé de 14 ans issu d'un mariage consanguin, suivi depuis l'âge de 2 ans pour une maladie de Gaucher de type I (diagnostic confirmé par dosage enzymatique). L'évolution de sa maladie a été émaillée par la survenue d'une atteinte osseuse et hématologique sévère. Un traitement substitutif de sa maladie a été indiqué mais vu sa non disponibilité en Tunisie, l'enfant a été traité symptomatiquement avec une splénectomie partielle.

Depuis deux ans, l'enfant présente une dyspnée d'effort d'aggravation progressive. L'examen clinique a révélé une cyanose des extrémités, un hippocratisme digital et une auscultation cardio-pulmonaire normale. La gazométrie artérielle a objectivé une hypoxémie à 50mmHg. Le bilan biologique a révélé des signes d'insuffisance hépatocellulaire. Le syndrome hépatopulmonaire a été évoqué devant l'absence d'une cause cardiaque ou pulmonaire pouvant expliquer la dyspnée et l'hypoxémie sévère et confirmé par la pratique d'une Scintigraphie pulmonaire aux macro-agrégats d'albumine et d'une échocardiographie de contraste qui ont objectivé la présence d'un shunt intra pulmonaire important. La conduite thérapeutique a consisté en une oxygénothérapie discontinue à domicile.

Conclusion. – L'importance de la morbidité et de la mortalité attribuable au SHP nécessite qu'il soit reconnu et dépisté précocement. La réversibilité de ce syndrome est liée à l'importance de l'hypoxémie d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un dépistage chez les enfants à risque.

P220

Localisation pulmonaire isolée d'une maladie de Wegener à propos d'une observation

H. Ben Turkia^a, W. Hammami^a, N. Tebib^a, M.S. Abdelmoula^a, H. Azzouz^a, E. Berkaoui^a, R. Mezni^b, M.F. Ben Dridi^a

^aHôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

^bHôpital Ariana, Tunis, Tunisie

La Granulomatose de Wegener (GW) est une vascularite multi systémique touchant principalement l'adulte, chez l'enfant elle présente certaines spécificités, les protocoles thérapeutiques extrapolés à l'adulte ne sont pas bien codifiés en raison de la rareté des séries pédiatriques.

Objectif. – Rapporter une observation singulière de granulomatose de Wegener à localisation pulmonaire isolée.

Observation. – Fille âgée de 5 ans et demi, ayant des antécédants de pseudopurpura rhumatoïde à l'âge de 4 ans et demi chez qui on note à l'occasion d'une toux traînante, une matité et une abolition des murmures vésiculaires du champ pulmonaire gauche et une hépatosplénomégalie. La notion d'ulcérations nasales et de rhinite traînante est retrouvée. La radiographie thoracique montre un poumon blanc. Un défaut perfusionnel total est objectivé sur la scintigraphie pulmonaire. Un aspect inflammatoire de l'arbre bronchique ainsi qu'un rétrécissement des orifices bronchiques sont retrouvés à l'endoscopie bronchique.

Dans le cadre d'un bilan de thrombophilie, les AC anticytosplasma des poly-nucléaires de type MPO et anti PR3 sont positifs à des taux significatifs.

Le diagnostic de GW est confirmé sur la biopsie pulmonaire mettant en évidence une vascularite, des microabcès cernés par un granulome histiocytaire.

Aucune autre localisation de la maladie ni signes d'évolutivité biologique n'étaient observés à ce stade.

Sous corticothérapie associée à 5 bolus d'Endoxan*, aucune amélioration radiologique n'est obtenue et une nouvelle poussée survient sur le poumon controlatéral deux ans plus tard. Le même protocole est repris relayé par le méthotrexate*. Après un recul de 2 ans de la 2ème poussée, on note une rémission de l'atteinte nasale et un nettoyage partiel du poumon droit.

Conclusion. – Cette observation illustre une présentation et une évolution atypique de la maladie de Wegener ainsi que les difficultés de conduire des thérapeutiques lourdes en absence de marqueurs cliniques ou biologiques d'évolutivité de la maladie.

P221

Pneumothorax spontané récidivant révélant un rhabdomyosarcome pleural

I. Chabchoub, A. Ayadi, L. Ben Mansour, N. Jmal, H. Aloulou, T. Kammoun, M. Hachicha

CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. – Le pneumothorax spontané de l'enfant est rare mais peut mettre en jeu le pronostic vital. Un facteur favorisant est souvent présent notamment en cas de récurrence. Les étiologies sont dominées par l'asthme, la mucoviscidose et les malformations broncho-pulmonaires, alors que l'origine tumorale reste exceptionnelle.

Nous rapportons un cas de rhabdomyosarcome pleural primitif révélé par un pneumothorax spontané récidivant.

Observation. – M..., âgé de 21 mois, a été hospitalisé pour dyspnée et toux évoluant depuis 15 jours sans notion de fièvre ni de traumatisme. A l'admission, M... a été aphyré et eutrophique. L'examen pleuro pulmonaire a trouvé une polygnée à 50 c/min, une immobilité de l'hémithorax droit avec un tympanisme et une abolition du murmure vésiculaire à droite. La saturation transcutanée en oxygène était à 98 % à l'air ambiant. La radiographie du thorax a montré un pneumothorax droit. Le drainage pleural a permis le recollement rapide du poumon à la paroi mais l'ablation du drain thoracique n'a pu être faite qu'au dixième jour. 15 jours plus tard, il y a eu récurrence du pneumothorax du même côté. Une TDM thoracique réalisée après une remise en aspiration du drain pleural a montré un pneumothorax cloisonné. La thoracotomie latérale droite a montré un parenchyme pleural et pulmonaire macroscopiquement normaux. Des biopsies pleurales et pulmonaires après avivement pleural mécanique et chimique ont été réalisées. La biopsie pleurale a été en faveur d'un rhabdomyosarcome botryoïde et la biopsie pulmonaire a été normale. Aucune tumeur primitive n'a été retrouvée au scanner abdomino-pelvien. Une radiographie du thorax faite 30 jours après l'intervention a montré une opacité basithoracique droite refoulant le parenchyme pulmonaire. Un nouveau scanner thoracique a montré de multiples masses pleurales droites. Sous chimiothérapie l'évolution s'est faite vers le décès rapide par détresse respiratoire grave concomitante à une extension des lésions à tout le parenchyme pulmonaire droit.

Conclusion. – Le pneumothorax spontané est une pathologie rare chez l'enfant. Sa récurrence doit faire rechercher une cause sous-jacente. L'origine tumorale est certes exceptionnelle mais doit être gardée à l'esprit afin d'assurer une prise en charge précoce.

SFP / Pédiatrie générale

P222

Sexualité et éducation sexuelle des adolescents scolarisés dans la région de Sousse (Tunisie)

M. Mahjoub^a, M. Mahjoub^a, S. Ben Abdallah^b, I. Krifa^b, S. Romdhane^a

^aSanté publique, Msaken, Tunisie

^bSanté publique, Sousse, Tunisie

La sexualité de l'adolescent est variable selon les individus, les pays, les cultures et l'époque. En Tunisie, la vie sexuelle subit une forte évolution, en particulier pour les jeunes c'est « la révolution sexuelle ». L'éducation sexuelle (ES) n'est pas encore dégagée de la notion du tabou, malgré qu'actuellement l'intérêt pour l'ES de l'enfant et de l'adolescent ne fait plus aucun doute dans les milieux éducatifs.

L'objectif de notre étude est d'approcher la question de la sexualité de nos jeunes scolarisés et d'évaluer leurs connaissances sur la vie sexuelle et l'éducation sexuelle.

Matériels et méthodes. – Il s'agit d'une étude transversale, auprès des lycées de la région de Sousse au cours de l'année scolaire 04/05 portant sur un échantillon représentatif de 435 élèves âgés de 1 à 21 ans.

Analyse et saisie des données : logiciel SPSS

Les résultats montrent que 45 % des élèves se masturbent (garçons plus concernés), l'activité hétéro sexuelle signalée est 16 % ce qui souligne un relâchement des freins religieux et culturels vis-à-vis de la sexualité pré-maritale. Le manque de connaissance en matière de santé sexuelle et reproductive 61 %, ce qui risque de compromettre la santé aussi bien physique que mentale (vie sexuelle et affective perturbées, grossesse, IST). L'ES est jugée insuffisante 66 % (filles plus concernées), 88 % souhaitent avoir des informations en matière d'ES et sexualité (mass média, discussion des pairs, club de santé).

Conclusion. – Nos résultats nous dévoilent la demande implicite d'information et de guidance, que lancent les jeunes. De ce fait une nouvelle réflexion, dans la stratégie de l'ES scolaire s'impose, afin de répondre à ces demandes de la part des adolescents, mais aussi des éducateurs qui doivent être formés et habilités à traiter ces sujets avec les jeunes.

P223

Le comportement à risque chez les adolescents scolarisés dans la région de Sousse (Tunisie)

M. Mahjoub^a, M. Mahjoub^a, S. Ben Abdallah^b, I. Krifa^b, S. Romdhane^a

^aSanté publique, Msaken, Tunisie

^bSanté publique, Sousse, Tunisie

Les comportements à risque qui font surface pendant l'adolescence ont d'importantes répercussions sur la santé physique et psychologique des individus. Certains comportements dont on fait l'essai pendant l'adolescence ne sont pas nécessairement abandonnés à l'âge adulte.

L'objectif de notre étude est de déterminer les comportements à risque des jeunes scolarisés dans la région de Sousse. Ces conduites sont les relations sexuelles anarchiques et non protégées, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'alimentation et le sport.

Matériels et méthodes. – Étude transversale, portant sur un échantillon de (800) élèves âgés de 13 à 20 ans scolarisés dans les lycées de la zone urbaine de Sousse durant l'année scolaire 04/05.

Analyse et saisie des données : logiciel SPSS

Les résultats trouvent que l'usage de l'alcool et du tabac sont occasionnels (les garçons plus impliqués) ; les relations sexuelles non protégées sont de 2 % (surtout garçons) ; concernant la nutrition alimentaire : 58,4 % grignotent, 62,7 % consomment des sucreries (boissons gazeuses et gâteaux) au profit des légumes 22 % et des fruits 28,6 %. Seulement 20 % estiment que leur nutrition n'est pas équilibrée d'où le risque d'obésité surtout à l'adolescence. Nos jeunes deviennent de plus en plus sédentaires. La sédentarité a été évaluée par la présence d'un certificat d'exemption du sport, matière obligatoire dans tous les lycées avec absence de pratique de sport extrascolaire ; 4 % des élèves sont sédentaires (filles plus concernées). La surcharge pondérale est plus élevée chez les jeunes qui ne pratiquent pas du sport dans les lycées 11 % et pour ceux qui ne font pas du sport extrascolaire et l'exercent aux lycées est de 5,7 %. Le mode de déplacement (voiture, bus), l'ordinateur et la télévision devant lesquels les jeunes passent une longue période par jour jouent aussi un rôle important.

Conclusion. – Une prise en charge multidisciplinaire et la mise en place d'interventions planifiées, peuvent lutter contre ce comportement à risque des jeunes et améliorer le profil de leur santé : promotion des saines habitudes dès l'enfance, éducation nutritionnelle et sexuelle et instauration du sport régulier.

P224

Les adolescents et la contraception d'urgence

M. Mahjoub^a, S. Ben Abdallah^b, I. Krifa^b, M. Mahjoub^a, S. Romdhane^a

^aSanté publique, Msaken, Tunisie

^bSanté publique, Sousse, Tunisie

La contraception d'urgence est particulièrement importante pour les adolescents, qui apprennent à gérer leur sexualité. Les grossesses d'adolescentes com-

portent des risques pour la santé et l'utilisation de la contraception d'urgence réduirait le nombre de ces grossesses.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les connaissances et les attitudes des jeunes vis-à-vis de la contraception d'urgence

Matériels et méthodes. – Enquête transversale menée au cours de l'année scolaire 2004/2005 portant sur un échantillon d'élèves des lycées de la ville de Sousse (n=435), le support de collecte d'information est un questionnaire auto-administré, les données sont analysées sur SPSS et comporte un volet descriptif

Résultats. – La contraception d'urgence est mal connue, plus de la moitié des jeunes interrogés pensent qu'elle doit être utilisée juste après le rapport, les différents types de contraception utilisés en tant que procédure d'urgence ne sont cités par aucun des jeunes, 73 % ont répondu ne pas savoir le mécanisme de l'action contraceptive, les effets indésirables les plus rapportés sont les nausées les vomissements et les céphalées, quelques réflexions non fondées concernant l'efficacité de la contraception d'urgence

Conclusion. – Les jeunes trouvent parfois difficile d'obtenir les informations relatives à la contraception d'urgence, le meilleur moyen de les aider, c'est de se montrer compréhensif à leur égard, de leur fournir des conseils en toute confidentialité

P225

Troubles neuropsychiatriques et acrosyndrome chez une adolescente : cherchez le thermomètre !

H. Ythier, J. Dos Remedios-Hays, C. Mordacq, B. Bourgois, A. Bonnet, O. Carpentier

Centre Hospitalier, Roubaix, France

Une adolescente de 12 ans est hospitalisée pour agitation et insomnie, douleurs à la marche et comportement "obsessionnel-compulsif". Elle baigne ses mains et ses pieds de façon répétée dans l'eau froide en raison d'acroparesthésies et de douleurs résistantes aux antalgiques des paliers 1 et 2.

Les mains et les pieds sont froids, tuméfiés, rouge-violacé, siège de douleurs neuropathiques à type de fulgurances et d'allodynie empêchant la marche. Elle est tachycarde sans fièvre et hypertendue.

La créatininémie, les catécholamines urinaires et l'échographie doppler des artères rénales sont normales. La FT3 et la FT4 sont discrètement élevées en regard d'une TSH normale ; il n'y a pas d'anticorps anti-récepteur de la TSH. La recherche d'une maladie de Fabry par dosage du globotriaosylcéramide urinaire est négative. Le mercure urinaire est élevé à 48 et 16 µg/g de créatinine (nle < 10µg/g), alors que le mercure sanguin est normal.

Sous traitement par Succinaptal^o (acide dimercaptosuccinique ou DMSA), l'amélioration des douleurs, des troubles du comportement et du sommeil, et de l'aspect des extrémités est spectaculaire en quelques jours.

Le diagnostic d'acrodynie ou "pink disease" due à une intoxication par le mercure peut être retenu. On retrouve chez cette adolescente la notion de "pica" et une probable exposition au mercure d'un thermomètre brisé au domicile. Aucune autre source alimentaire (poisson) ou dentaire (amalgames) n'est à l'origine de cette élévation du mercure urinaire. Une enquête environnementale par la DDASS du Nord est en cours pour rechercher d'autres sources d'intoxication mercurielle chez cette jeune fille.

P226

Les besoins d'informations des adolescents en matière de SIDA

M. Mahjoub^a, I. Krifa^b, M. Mahjoub^a, S. Ben Abdallah^b, S. Romdhane^a

^aSanté publique, Msaken, Tunisie

^bSanté publique, Sousse, Tunisie

Le VIH et le sida sont des problèmes de santé majeurs, touchent les personnes de tous les âges, notre rôle en tant que professionnel de la santé est de faciliter l'accès des jeunes et des groupes vulnérables à l'information, à l'éducation et aux services.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le besoin des jeunes en matière d'information sur le SIDA

Matériels et méthodes. – Enquête transversale menée au cours de l'année scolaire 2004/2005 portant sur un échantillon d'élèves des lycées de la ville de Sousse (n=435), le support de collecte d'information est un questionnaire auto-administré, les données sont analysées sur SPSS et comporte un volet descriptif

Résultats. – L'âge varie entre 14 – 21 ans, prédominance féminine, 93 % des élèves déclarent qu'ils ont besoin d'information sur le SIDA, les thèmes proposés dans 35 % des cas concerne la gravité de la maladie, les moyens de prévention 29 %, les circonstances et les modes de transmission 15,5 % les principales sources d'information proposées : les clubs de santé 32 % radio TV médias 19 % et le professeur 15,5 %

Conclusion. – En l'absence de traitement curatif, la seule façon d'arrêter la propagation de l'infection est la prévention. Cet objectif ne sera atteint que si des activités d'éducation, d'information, et de sensibilisation sont mises en place. Les programmes de SSR sont bien placés pour diffuser des informations sur les risques et sur les complications associées au VIH/sida et pour promouvoir des comportements à moindre risque.

P227

La maturation squelettique du coude lors de l'adolescence

M. Sempé^a, F. Chotel^b, J. Bérard^b

^aHôpital Debrousse, Sainte-Foy-Lès-Lyon, France

^bService d'Orthopédie de l'Hôpital d'Enfants Debrousse, Lyon, France

Objectif. – L'analyse de la maturation squelettique lors de l'adolescence a la réputation d'être malaisée et peu reproductible entre divers observateurs ; ceci est indéniable en regardant les osselets du carpe, l'est beaucoup moins en se concentrant sur les seules épiphyses du poignet (radius et cubitus), de la main (métacarpiens et phalanges du pouce, du médius et de l'auriculaire) et ne l'est pas en se portant au niveau du coude.

Populations et Méthodes. – Les enfants et adolescents dont les radiographies ont été analysées dans cette perspective sont, aux anniversaires et aux mi-années, celles et ceux - de l'Étude Auxologique Française du Centre International de l'Enfance ayant suivi séquentiellement 97 Filles et 103 Garçons servant actuellement de références ; - du service d'Orthopédie de l'Hôpital d'Enfants Debrousse à Lyon, soit 38 Filles et 35 Garçons connus en continuité et indemnes de pathologie endocrinienne ; - de divers cas pathologiques ou non à titre limitatif des dispersions acceptables. L'analyse procède d'une simple reconnaissance d'images comme elle a été décrite en particulier à propos du logiciel Matures[®], mais aussi dans diverses publications.

Résultats. – Les résultats s'expriment par des tableaux de pourcentages maturationnels osseux et de présomptions de la stature adulte en fonction du sexe et de l'âge chronologique, mais surtout en fonction du niveau du pourcentage de maturation épiphysaire du poignet et de la main comme épiphysaire et apophysaire du coude ainsi que des aspects caractéristiques de l'évolution de l'adolescence.

Discussion. – Il s'agit de données reflétant l'accélération et la terminaison des fusions épiphysaires et apophysaires qui ne prennent toutes leurs valeurs qu'accompagnées de l'indispensable examen clinique dont elles font partie. En aucun cas les pourcentages instantanés obtenus ne doivent être retenus sans un contrôle minimal qui soit semestriel. D'ailleurs, ce ne sera que le rythme, lui-même représenté par les tracés, qui pourra avoir une valeur probante.

Conclusion. – Cette dynamique de la représentation de la maturation squelettique accompagne donc celle des événements de l'adolescence en lui apportant un contrepoint souvent rassurant et généralement bien utile pour une surveillance thérapeutique.

P228

Que sont les « Écarts-Variants positifs ou négatifs » ?

M. Sempé^a, Z. Boudjada^b

^aHôpital Debrousse, Sainte-Foy-Lès-Lyon, France

^bFaculté de Médecine de Constantine, Constantine, Algérie

Objectif. – L'évolution du coefficient de Corpulence d'Adolphe Quételet (Poids divisé par la Taille, soit longueur du sujet allongé soit stature, portée au carré (P/T²) durant l'enfance, l'adolescence et l'adulte a été décrite en 1984 par Marie-Françoise Rolland-Cachera et nous-même. Depuis il a été difficile de s'assurer de sa dispersion acceptable en cours d'adolescence et surtout de définir en chiffres toute l'amplitude de l'aire des excès pondéraux mais aussi des maigreurs. Ceci vaut aussi pour toutes les mesures dès qu'elles se situent en deçà ou au delà de + ou - 2 écarts-types s ou des 3ème ou 97ème centiles.

De plus, lors de la surveillance du développement, les petits échantillons sont les seuls accessibles et la statistique des grands nombres n'est pas adéquate.

Populations et méthodes. – Il s'agit des enfants, enfants et adolescents (les mêmes qu'en 1984) de l'Étude Auxologique Française du Centre International de l'Enfance suivis séquentiellement : 97 Filles et 103 Garçons qui se trouvent servir actuellement non pas de normes mais foncièrement de références.

Résultats. – La Médiane M est pratiquement toujours identique à la mesure d'un sujet particulier repérable. Les valeurs des centiles 3 et 97 sont très irrégulières étant donné l'amenuisement de la population et il ne faut pas leur donner une signification par trop contraignante. Les valeurs des centiles 10 et 90 permettent une meilleure approche de la distribution de référence en définissant de manière plus cliniquement affranchie une zone d'alerte grâce aux sigmas variants.

Discussion. – Compte tenu des limites de l'échantillon de référence, ces différentes représentations proposées nous apparaissent les meilleures. Elles sont en tout cas définitives et annulent notre accord en ce qui concerne tous nos documents antérieurs à 2007 que nous récusons sous quelque forme que ce soit.

Conclusion. – Nous proposons donc ces graphismes pour une coopération entre la clinique et la recherche, en sachant bien qu'il ne saurait y avoir de séparation tranchée entre elles, afin de ne pas enfermer nos successeurs dans des catégorisations abusivement immodérées.

P229

Le coefficient de corpulence et ses coefficients associés

M. Sempé

Hôpital Debrousse, Sainte-Foy-Lès-Lyon, France

Objectif. – Pour se conformer à la Norme Française, il faut appeler coefficient le rapport de deux grandeurs de nature différente ; ainsi en est-il du poids dont le kilogramme est une unité de masse et de la taille dont le mètre est une unité de longueur. Par contre, deux valeurs de nature identique peuvent fournir un indice ; ainsi en est-il pour l'indice Cormique ou du tronc de Vallois donné par le rapport du segment supérieur ou buste sur la taille du sujet couché ou étendue ou sur la stature (B/T) ; de même, l'indice skélique ou des membres de Manouvrier est obtenu par la calcul du rapport du segment inférieur ou sgment sur le buste (SI/B). L'évolution du coefficient de Corpulence d'Adolphe Quételet (Poids divisé par la Taille portée au carré (P/T²) durant l'enfance, l'enfance et l'adolescence a été décrite en 1984 par Marie-Françoise Rolland-Cachera et nous-même.

Il apparaît actuellement plus que souhaitable de ne pas s'assujettir à des limites par trop impératives et cliniquement controuvées, d'autant que « la statistique ne fournit aucun moyen pour décider si l'écart est normal ou anormal. » Georges Canguilhem. D'autre part, idéalement, il serait bon de mieux apprécier les répartitions des excès ou des insuffisances pour le tronc et les membres.

Populations et méthodes. – Les enfants, enfants et adolescents sont celles et ceux de l'Étude Auxologique Française du Centre International de l'Enfance ayant suivi séquentiellement 97 Filles et 103 Garçons qui se trouvent servir actuellement non pas de normes mais foncièrement de références désormais définitives. Les calculs des Accroissements de la Maturation Segmentaires sont aisés. Les distributions partent de la connaissance des centiles 10, 50 et 90.

Résultats. – ils s'expriment sous la forme des graphismes présentés :

-pour le Coefficient de Corpulence de Quételet (Poids divisé par la Taille portée au carré (P/T²)) ; -pour le Coefficient de Cormence (Poids divisé par la longueur du Buste portée au carré (P/B²)) ; -pour le Coefficient de Skérence (Poids divisé par la longueur des membres inférieurs ou Sgment obtenue par la différence de la taille moins le buste et portée au carré (P/SI²)).

Discussion. – elle ne peut s'aborder qu'à partir de cas individuels.

P230

Appendicectomie de l'enfant : résultat de la collaboration Pédiatres - Chirurgiens viscéraux « adultes » en Centre Hospitalier

P. Callamand, P. Foskett, M. Dietrich, L. Passebois, M. Locci, P. Dambon, E. Guzman

CH, Béziers, France

Dans les CH ne comportant pas de service de chirurgie infantile il est courant de pratiquer une collaboration étroite entre Pédiatres et Chirurgiens « adultes ».

Nous rapportons l'expérience du service de pédiatrie du CH Béziers concernant l'appendicectomie de l'enfant au cours des 3 dernières années (2003 à 2005). Les enfants sont accueillis aux urgences pédiatriques, puis surveillés

dans le service de pédiatrie ; en collaboration avec les pédiatres les chirurgiens viscéraux « adultes » seniors retiennent ou non l'indication chirurgicale.

Population : 152 cas, 84 garçons (55 %), 68 filles (45 %) ; 1 âgé de moins de 3 ans (1 %), 15 âgés de 3 à 6 ans (10 %), 101 âgés de 6 à 12 ans (66 %), 35 âgés de plus de 12 ans (23 %).

Résultats. – 84 radiographies de l'abdomen ont été réalisées (55 %), 55 échographies ont été réalisées (36 %) dont 23 se sont révélées erronées (42 % des échographies). 125 coelioscopies ont été réalisées (82 %), 28 laparotomie par voie de Mac Burney ont été réalisées (18 %), 1 enfant de moins de 3 ans a été transféré dans un service de chirurgie viscérale infantile en CHU. 124 sont des appendicites aiguës confirmées anatomopathologiquement (82 %) et 26 ne sont pas des appendicites aiguës (18 %).

Conclusion. – la collaboration Pédiatres - Chirurgiens viscéraux « adultes » donne des résultats satisfaisants concernant l'appendicectomie de l'enfant : 82 % des appendicectomies sont justifiées, l'imagerie et notamment l'échographie abdominale est peut pratiquée (36 %) et reste d'un intérêt limité par ces imperfections (42 % d'erreurs).

P231

Étude du statut en iode et de la fonction thyroïdienne de nourrissons pendant la première année de vie

G. Pouessel^a, R. Damie^b, B. Soudan^c, J. Weill^d, F. Gottrand^b, D. Turck^b

^aService de pédiatrie, Roubaix, France

^bUnité de gastroentérologie, hépatologie, nutrition pédiatrique, Lille, France

^cBiochimie endocrinienne Eurasanté, Lille, France

^dUnité diabétologie-endocrinologie pédiatrique, Lille, France

Le déficit en iode est un problème de santé publique dans les pays en développement, mais aussi dans de nombreux pays industrialisés. Les objectifs de notre étude étaient les suivants : 1) évaluer le statut en iode de nourrissons pendant la 1ère année de vie ; 2) rechercher des facteurs de risque de carence en iode ; 3) évaluer la répercussion d'un éventuel déficit en iode sur la fonction thyroïdienne.

Population et méthodes. – Cette étude prospective (janvier-juin 2005) a concerné 95 nourrissons âgés de moins d'un an hospitalisés dans un secteur de pédiatrie polyvalente, chez qui a été réalisé, après consentement des parents, un dosage de l'iodurie sur une miction, par spectrophotométrie. Un déficit en iode était défini par une iodurie < 100 µg/L. Chez 57 (60 %) de ces nourrissons, un dosage plasmatique de la TSH par luminescence, a été effectué à l'occasion d'un bilan sanguin justifié par leur pathologie (normale : 0,4-5 µUI/mL).

Résultats. – La médiane de l'iodurie était de 328 mg/L (extrêmes : 12-1580) ; 24 (25 %) nourrissons avaient un excès en iode (iodurie > 400 mg/L) et 19 nourrissons (20 %) avaient un déficit en iode (iodurie < 100 mg/L), réparti comme suit : carence en iode (iodurie < 20 µg/L ; 5 %), déficit modéré en iode (iodurie comprise entre 20 et 49 µg/L ; 6 %), déficit faible en iode (iodurie comprise entre 50 et 99 µg/L ; 9 %). Il n'existait pas de lien significatif entre le statut en iode et les paramètres suivants : âge, sexe, terme de la grossesse, mode d'accouchement, prise de médicaments par la mère pendant la grossesse, existence ou non d'une maladie chronique, catégorie socio-professionnelle des parents, mode d'alimentation, antécédents familiaux de maladie thyroïdienne et état nutritionnel de l'enfant. Le taux de TSH était élevé (> 5 µUI/mL) chez 7 (12 %) nourrissons dont un seul avait un déficit faible en iode (iodurie : 65 µg/L). La médiane des valeurs de TSH était de 1,5 mUI/mL (extrêmes : 0,1-6,8 mUI/mL). Parmi les 19 nourrissons ayant un déficit en iode, un seul avait une élévation anormale de la TSH (TSH : 3,9 µUI/mL).

Conclusions. – Le statut en iode n'est pas optimal dans cette population de nourrissons de moins d'un an. Il n'y a néanmoins pas d'argument en faveur d'une association à une hypothyroïdie patente.

P232

Supplémentation en vitamine D et en fluor chez le nourrisson : enquête auprès des parents et des médecins

G. Pouessel^a, B. Doose-Balieu^b, M.G. Lebrun^c, Y. Broch^d, F. Gottrand^b, D. Turck^b

^aService de pédiatrie, Roubaix, France

^bUnité de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique, Lille, France

^cConseil général du Nord, Lille, France

^dAssociation des pédiatres libéraux, Lille, France

Malgré la supplémentation en vitamine D des aliments lactés diététiques et des produits laitiers de consommation courante, un apport supplémentaire de vitamine D est nécessaire chez le nourrisson. Depuis plusieurs années, il existe une controverse au sujet de l'utilisation du fluor pour la prévention de la carie dentaire. En 2001, l'AFSSAPS a émis des recommandations concernant son utilisation.

Objectifs. – Le but de cette étude était : 1) évaluer le suivi des recommandations, concernant la supplémentation en vitamine D et en fluor, dans une population de nourrissons de moins d'un an ; 2) évaluer les connaissances et pratiques de médecins concernant ces recommandations.

Patients-méthodes. – Cette étude prospective de 6 mois comportait 2 parties : 1) évaluation du suivi des recommandations dans une population de nourrissons de moins d'un an, vus en hospitalisation (n=110) ou en consultation de PMI (n=95) par un questionnaire rempli par les parents (taux de réponse : 66 %) ; 2) évaluation des connaissances et pratiques de médecins (pédiatres, n=60 ; généralistes, n=48 ; internes de pédiatrie, n=38 ; médecins de PMI, n=27 ; taux de réponse : 63 %), concernant ces recommandations par un questionnaire anonyme.

Résultats. – 93 % des nourrissons recevaient de la vitamine D au moment de l'enquête ; parmi eux, 82 % en recevaient depuis la naissance, 72 % de façon quotidienne. Au total, 61 % des nourrissons recevaient la supplémentation en vitamine D de façon conforme aux recommandations ; 60 % des nourrissons recevaient du fluor au moment de l'enquête et 25 % de façon conforme aux recommandations. Seulement 3 % des médecins prescrivaient la vitamine D de façon conforme aux recommandations ; la moitié des médecins prescrivait des apports trimestriels de vitamine D avant l'âge d'un an. Un quart des médecins disait connaître les recommandations concernant le fluor mais 8 % des médecins citaient au moins une des recommandations. Les pédiatres connaissaient mieux les recommandations concernant le fluor que les autres médecins (p < 10-3).

Conclusions. – Dans notre population de nourrissons, le suivi des recommandations concernant la supplémentation en vitamine D et en fluor est médiocre. Les connaissances et les pratiques des médecins interrogés sur ce thème sont également médiocres.

P233

Statut vitaminique D materno foetal en Martinique

F. Mbou^a, F. Lutz^a, O. Dia^b, E. Perrinard^c, P. Leguyader Despre^b, B. Ferrey^c, O. Walrant-Debray^d, M. Garabedian^e

^aService de pédiatrie, Centre Hospitalier, Lamentin, Martinique

^bService de Gynécologie Obstétrique, Centre Hospitalier, Lamentin, Martinique

^cLaboratoire Centre hospitalier, Lamentin, Martinique

^dLabo Inserm 561, Paris, France

^eInserm 561, Saint Vincent de Paul, Paris, France

En France, la prévention du déficit en vit D chez la femme enceinte reste un problème de «santé publique». La production endogène en vit D dépend de : ensoleillement, conditions climatiques, couleur de la peau...

Objectifs. – Etudier le statut vit D chez la femme enceinte martiniquaise ; « valider » ou non la nécessité de les supplémenter.

Matériel, Méthode. – Sont incluses :

*femmes avec grossesse normale, à terme, sans médication avec interférence phospho-calcique ; ayant répondu au questionnaire explicitant : pays naissance, durée séjour Martinique ; prélevées en salle de travail après consentement éclairé (25(OH) D (Labo Dr Garabédian, Inserm U561, Paris (normes labo 15-40 ng/ml) ; Ca, P et phosphatases alcalines). *Statut calcique évalué /estimation consommation produits laitiers. *Exposition solaire /temps passé au soleil, en dehors des trajets habituels hors domicile. *Période : Déc à Avril 2005 : saison à faibles réserves en vit D des accouchées, en métropole.* 0 bilan chez le nouveau né (concordance taux vit D mère - foetus fin de grossesse). 63 femmes incluses.

Résultats. –

- 76,6 % sont nées en Martinique ; 21,7 % métropole.
- **96,7 % résident aux Antilles** depuis au moins un an ; 1,65 % (6-12 mois) et 1,65 % < 6 mois.
- Supplémentation vit D : 11,7 % ; vit D+Ca : 5 % ; Ca : 15 %.
- Exposition au soleil : 1-2 h /j : 10 % ; >2 h /j : 5 % ; 1-2 h /sem : 8 % ; 0 exposition : 68 % ; 8 % durée?

- Consommation : *Lait : 45 % : 250-500 ml /j, 27 % : 250-500 ml /sem ; 28 % : 0 lait ; *yaourts : 65 % : 1-4 /j, 35 % : 1-4 /sem ; *fromage : 47 % en mangent régulièrement, 40 % occasionnel-lement ; 13 % : 0.
- Taux 25(OH)D : 13-64 ng/ml (moyenne ± écart-type : **33,1 ± 10,9 ng/ml**) ; **92 % des patientes ont un taux = 20 ng/ml** ; 3 % : taux < 15 ng/ml (sans signe associé de déficit en vit D : hypocalcémie ou élévation des phosphatases alcalines). Mais 5 femmes avec 25(OH)D < 20ng/ml avaient des calcémies significativement < à celles des autres femmes (2,22 ± 0,11 mmol/l versus 2,33 ± 0,10 mmol/l, p=0,0453).

Conclusion. – 96,7 % de femmes ont commencé leur grossesse en Martinique ; 92 % parturientes avaient un taux 25(OH)D =20 ng/ml, excluant un risque de déficit en vit D.

Lors d'une grossesse normale sans facteur de risque particulier : la supplémentation systématique en vit D ne paraît pas nécessaire à la Martinique.

P234

Carences vitaminiques chez le nouveau-né allaité par une mère végétalienne

A. Ecochard^a, A. Touzery-De Villepin^b, M. Rodiere^a

^aService de Pédiatrie 3 Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

^bUnité de Neurophysiologie clinique de l'enfant, CHU, Montpellier, France

Objectif. – Montrer l'importance et les conséquences du régime maternel sur l'état nutritionnel et neurologique du nourrisson.

Cas clinique. –Garçon âgé de 9 mois, adressé pour altération de l'état général. Cliniquement, il existe des signes de malnutrition, un poids et une taille inférieurs à -3DS avec une cassure de la courbe staturo-pondérale entre 5 et 9 mois, un retard psychomoteur et une hypotonie.

La NFS révèle une anémie macrocytaire aregénérative (Hb=3,8 g/l, VGM=106 fl) associée secondairement à une thrombopénie et une leucopénie. Le myélogramme confirme une mégalo-blastose intense, associée à une carence en vitamine B12 dosée à 20 pmoles/l (N=150-400). S'y associent une carence en vitamines A, D et E, une baisse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants et une ostéoporose. L'ETF visualise un élargissement des espaces péri-cérébraux et l'EEG un sommeil hypsarythmique.

L'enfant est en allaitement maternel exclusif. La mère suit un régime alimentaire végétalien et présente elle-même des taux sériques de vitamine B12, A, D et E effondrés.

Ce nourrisson allaité au sein présente donc un état multicarentiel acquis grave, par carence maternelle alimentaire, compliqué d'une cassure staturo-pondérale et d'un retard psycho-moteur.

La prise en charge consiste en une renutrition entérale et parentérale avec une supplémentation vitaminique, permettant une reprise pondérale et une normalisation de bilans biologiques.

Conclusion. – Il s'agit d'une illustration des carences en vitamines acquises du nouveau-né allaité de façon exclusive par une mère au régime alimentaire déviant. Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature, chez des nouveau-nés de mère végétarienne ou végétalienne. Certains présentaient des conséquences neurologiques à type de retard psychomoteur précoce, hypotonie, atrophie cérébrale, microcéphalie, retard des acquisitions ou de pathologies anténatales comme le spina bifida. La correction des déficits nutritionnels permet une récupération partielle mais pas toujours complète du développement neurologique. Il est donc essentiel de prévenir ce type de carences par une sensibilisation des mères allaitantes aux normes diététiques équilibrées et une supplémentation vitaminique per-gestationnelle des mères aux régimes alimentaires particuliers.

P235

Le scorbut : une maladie à ne pas oublier

J. Chemli^a, L. Charfeddine^a, H. Ajmi^a, A. Oumezzine^b, A. Bouslama^b, A. Harbi^a

^aService de Pédiatrie CHU Sahloul, Sousse, Tunisie

^bLaboratoire de biochimie CHU Sahloul, Sousse, Tunisie

Le scorbut est une pathologie très rare liée à un déficit en acide ascorbique. Nous rapportons deux observations exceptionnelles de scorbut chez deux enfants présentant une infirmité motrice cérébrale.

Observations. – Il s'agit de deux enfants, un garçon et une fille respectivement âgés de 3 et 6 ans présentant une infirmité motrice liée à une encéphalopathie anoxoischémique sévère. La présentation clinique était la même chez les deux patients avec des gingivorragies et un hématome sous-périosté fémoral reconnu par la radiographie et l'échographie. Le diagnostic était confirmé par le dosage de l'acide ascorbique leucocytaire qui était très effondré dans les deux cas. L'évolution sous vitamine C était progressivement favorable avec disparition de tous les signes de la maladie.

Conclusion. – La prévention du scorbut par un apport alimentaire régulier en vitamine C est nécessaire chez les enfants en bas âges ou présentant un terrain favorisant telle qu'une encéphalopathie chronique.

P236

Utilisation des cathéters sous-cutanés (FIRST PICC, BD) pour les cures antibiotiques chez l'enfant atteint de Mucoviscidose

S. Bui, S. Hauchecorne, F. Babre, N. Christoflour, A. Martin, F. Ceccato, V. Boisserie-Lacroix, M. Fayon

CHU Pellegrin, hôpital des enfants, Bordeaux, France

Introduction. – Dans la mucoviscidose la colonisation à *P aeruginosa* modifie le pronostic vital et nécessite une antibiothérapie prolongée, parfois itérative, ce qui pose chez le jeune enfant le problème de l'abord veineux.

But de l'étude. – Evaluation de la faisabilité, de la tolérance et de l'utilisation des cathéters centraux posés par voie périphérique, type FIRST PICC, chez l'enfant.

Type d'étude. – Étude prospective descriptive de 01/2004 à 01/2007, chez des enfants atteints de mucoviscidose, nécessitant une cure antibiotique de 14 jours.

Résultats. – Nous avons inclus 23 enfants atteints de mucoviscidose, sexe ratio M : F = 1 : 0,3, âgés de (moyenne + ET) 11,2 + 4,9 ans. Sur cette période, 13/23 (56,5 %) ont eu une seule pose du First Picc, 7/23 (30,4 %) 2 poses et 3 enfants ont eu 3 poses. Il s'agissait d'une colonisation à *P aeruginosa* pour 22 enfants avec une chronicité pour 54,5 % (12/22) d'entre eux. Le cathéter a été mis avec succès chez 22 enfants ; dans 95,5 % (21/22) sur l'avant-bras, à droite pour 59,1 % (13/22) des cas. Le temps de pose était de 38,6 + 16,1 minutes. Ce dispositif était mis dans la chambre du malade dans 26,1 % des cas, sous MEOPA associé à des patchs EMLA dans 60,9 % des cas. Les opérateurs ont rencontré peu de difficultés (score 2,2 + 2,1 sur une échelle de 1 (facile) à 10 (très difficile)), le nombre de ponctions était de 1,6 + 1,0 par enfant. La tolérance a été bonne, à noter 1/23 cas de thrombose (erreur de clampage) et un cas d'occlusion (pose itérative (3ème pose)). L'échodoppler de contrôle en fin de cure montrait un réseau perméable dans 92,3 % des cas (12/13). Aucun cas d'infection ou de veinite n'a eu lieu. Un enfant a vomis sous MEOPA. L'index de satisfaction de l'opérateur et des patients était élevé, respectivement 9,1 + 1,8 et 8,0 + 1,2 (échelles de 1 (pas satisfait) à 10 (très satisfait)). Le dispositif a été fonctionnel pour la durée totale de la cure pour 21/22 enfants. Il y avait avec une perfusion continue "garde veine" dans 92,3 % des cas.

Au total. – Les voies centrales posées par abord périphérique sont simples à poser ; cela peut être fait au lit du patient sous anesthésie locale et sédation. Elles sont bien tolérées et apportent un confort au patient atteint de mucoviscidose.

P237

Une cause originale de thrombose veineuse profonde

O. Tandonnet^a, A. Lacoste^a, V. Vautier^a, C.B. Ghiringhelli^b, P. Barat^a, P. Pillet^a, B. Llanas^a

^aCHU, Hôpital des Enfants, Bordeaux, France

^bCHR, Villeneuve-sur-Lot, France

Nous rapportons l'observation d'un adolescent de 16 ans, J., adressé pour le bilan d'une fièvre prolongée d'origine indéterminée.

Dans les antécédents personnels, on note une naissance à terme avec hypoglycémie néonatale liée à un diabète insulino-dépendant maternel, des troubles du langage résolutifs avec des séances d'orthophonie et une prise de poids ancienne.

Dans les antécédents familiaux, on retrouve un diabète sucré de type I chez sa mère et la notion de thromboses profondes veineuses et artérielles en période néonatale chez son petit frère, sans facteur prédisposant de thrombophilie.

Depuis trois semaines, J. présente un tableau d'asthénie intense, de fièvre et de broncho-pneumopathie aiguë oxygénéodépendante. Les différents examens mettent en évidence une co-infection à *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydiae pneumoniae*, une hypothyroïdie sur thyroïdite de Hashimoto ancienne. Devant la persistance des signes, malgré l'antibiothérapie et la substitution hormonale, il est hospitalisé dans notre unité. A l'entrée, l'état général est très altéré, il reste fébrile, sans douleur alléguée. Les examens complémentaires montrent un syndrome inflammatoire biologique, une cytolysé hépatique et une anémie inflammatoire. Devant ce tableau, l'angioTDM met en évidence des thromboses veineuses profondes et superficielles complètes des membres inférieurs associées à une hypoplasie de la veine cave inférieure et un réseau azygos de suppléance.

Le bilan de thrombophilie à la recherche de facteurs favorisants est négatif : déficits en protéines C, S, Anti-thrombine III, mutation du facteur V de Leiden, recherche d'anti-coagulant circulant et homocystéinémie. Les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs sur des malformations de la veine cave inférieure ne sont pas rares ; elles doivent être évoquées devant un tableau fébrile inexpliqué, en particulier si elles surviennent chez un adulte jeune en l'absence de facteurs de risque. Les étiologies des hypoplasies de la veine cave inférieure sont discutées : anomalies de l'embryogenèse ou thromboses en période périnatale. Dans notre cas, nous mettons en évidence le rôle probable du diabète maternel comme cause de malformations vasculaires sur hypercoagulabilité sanguine.

P238

Narcolepsie post-traumatique de l'enfant à propos d'un cas

A. Laurent-VANNIER^a, M. Cheignard^a, M. Bourgeois^b

^aHôpital National, Saint Maurice, France

^bHôpital Necker, Paris, France

Introduction/Objectif. – La narcolepsie associe une somnolence diurne anormale et des troubles du sommeil nocturnes. Excessivement rare avant 12 ans, sa prévalence est de 0,05/100. Chez l'adulte, elle peut apparaître après traumatisme crânien ou cervical (1). Aucun cas de narcolepsie post-traumatique n'est décrit chez l'enfant (2).

Observation. – Nous rapportons un cas chez une enfant de 9 ans avec un recul de 5 ans.

En 2001, après une chute avec choc cervical postérieur installation d'une narcolepsie. On observe 5 à 10 accès d'endormissement diurnes, sans cataplexie, associés à un mauvais sommeil nocturne. Le diagnostic est authentifié après 9 mois par un enregistrement du sommeil. La narcolepsie est sévère comme l'atteste le score de 18 sur 21 à l'échelle de somnolence d'Epworth (normal si >10). Le taux d'hypocrétine est effondré. Actuellement avec 5 ans de recul la narcolepsie est résistante au traitement par modafinil et méthylphénidate. Il existe une désinsertion scolaire et sociale ainsi qu'une prise de poids de plus de 50 kg

Discussion/Conclusion. – L'haplotype HLA, DR15, DQB110602, est présent chez plus de 90 % des cas de narcolepsie idiopathique, 47 % des narcolepsies symptomatiques et plus de 20 % des contrôles. Il n'est donc ni nécessaire ni surtout suffisant au déclenchement d'une narcolepsie. Sont en faveur d'une cataplexie symptomatique le jeune âge, l'absence de cataplexie alors qu'il existe un taux d'hypocrétine effondré, enfin la chronologie des faits. 20 cas de la littérature de narcolepsie symptomatique de l'enfant ont été colligés (2), aucun n'était post-traumatique. L'obésité morbide est fréquemment associée à la narcolepsie, conséquence de l'absence de dépense énergétique. La somnolence diurne majeure retentit sur l'autonomie et les apprentissages scolaires malgré des capacités intellectuelles préservées. L'adolescente doit être stimulée anormalement afin d'essayer de limiter les accès de sommeil.

- [1] S Nishino, T Kanbayashi. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implication in the hypothalamic hyposecretin/orexin system. *Sleep medicine reviews*. 2005;9:269–310.
- [2] MJ Challamel, ME Mazzola, Nevsimalova, C Cannard, J Louis, M Revel. Narcolepsy in children. *Sleep* 1994;17:17–20.

P239**Signalement en cas de syndrome de bébé secoué**A. Laurent-vannier^a, E. Vieux^b^aHôpital National, Saint Maurice Cedex, France^bCour d'Appel de Paris, Paris, France

Introduction. – Le secouement d'un bébé peut tuer ou handicaper à vie et constitue, quel que soit le contexte et l'auteur, une faute volontaire ou involontaire commise par un tiers : c'est un infraction pénale.

Objectif. – Préciser le cadre et les objectifs du signalement.

Méthode. – Analyser les différents types de signalement et les textes les encadrant.

Résultats. – En cas de privations ou de sévices sur un mineur de quinze ans, l'article 226-14 du code pénal exempte le médecin de l'article 226-13 et lui permet de déroger au secret professionnel. Le code de déontologie médicale précise, lui, que le médecin « doit, sauf circonstances particulières qu'il apprécie en conscience, alerter les autorités judiciaires, médicales ou administratives ».

Les conséquences sont d'ordre pénal mais également civil (protection de l'enfant, prévention par accompagnement de l'adulte) et indemnitaire.

Discussion. – Un écueil est de ne pas signaler en ne pensant qu'aux suites pénales qui, de plus, loin d'être univoques, comprennent une palette de réponses possibles. En outre les conséquences d'une absence de signalement judiciaire doivent absolument être considérées. Ne pas signaler prive l'enfant de ses droits et d'une indemnisation dans le cadre de la protection juridique. Le signalement auprès des autorités judiciaires, quelles que soient les suites répressives, facilitera par la suite la prise en charge du dommage corporel : dommages et intérêts ou indemnisation par le fonds de garantie sur décision de la commission d'indemnisation des victimes d'infraction. Cette réparation permet d'améliorer la prise en charge de l'enfant (soins non financés par l'assurance maladie, tierce personne...) et de subvenir à ses besoins ultérieurs en cas de séquelles définitives.

Préalablement au signalement, encore faut-il poser le diagnostic de syndrome de bébé secoué. Le rôle du médecin, que lui seul peut assumer, est de poser le diagnostic de secouement étape nécessaire et suffisante. Le diagnostic du contexte et de l'auteur est du ressort de la Justice.

Conclusion. – Le signalement en cas de syndrome de bébé secoué permet de préserver les droits de l'enfant.

P240**Syndrome du bébé secoué : porter le diagnostic de secouement**M. Hully^a, A. Laurent-Vannier^b^aHôpital National, Saint Maurice, France^bHôpital National, St Maurice, France

Objectifs. – Le syndrome du bébé secoué et plus précisément le diagnostic de secouement, devant un hématome sous dural du nourrisson pour lequel l'interrogatoire de l'entourage ne retrouve pas de traumatisme ou un traumatisme minime incompatible avec les lésions constatées, reste difficile à affirmer.

Matériel et méthodes. – Nous rapportons le cas d'un nourrisson présentant ce syndrome, pour lequel deux expertises médicales ont été réalisées, aux conclusions différentes, rendant compte des difficultés rencontrées dans l'analyse de tels dossiers à porter le diagnostic de secouement. Nous présentons une brève revue de la littérature sur les étiologies d'hématome sous-dural du nourrisson, et sur les études biomécaniques réalisées afin de mieux analyser la physiopathologie du syndrome du bébé secoué.

Résultats. – Les données de la littérature sur les diagnostics différentiels à évoquer et sur les études biomécaniques portant sur le syndrome du bébé secoué apportent en partie des arguments permettant de poser le diagnostic de secouement.

Conclusions. – Nous soulignons l'importance de porter ce diagnostic de secouement pour permettre une meilleure prévention, à tous les niveaux : primaire à l'échelle de la population, secondaire à l'échelle de l'enfant et sa famille, tertiaire en ce qui concerne l'indemnisation de l'infraction que constitue le secouement et le signalement.

P241**Maltraitance à enfants : suivi après le signalement**A. Picantin, N. Hastier-Gouin, D. Dufour, S. Cousin, I. Daire, P. Le Roux
Groupe Hospitalier, Le Havre, France

Objectifs. – Analyser à moyen terme le devenir des enfants hospitalisés pour suspicion de maltraitance ayant fait l'objet par le service d'un signalement administratif ou judiciaire.

Matériel et méthode. – L'étude a porté sur les enfants admis dans le service des urgences pédiatriques et le service de pédiatrie sur une période de 3 ans. Les dossiers médicaux ont été analysés et confrontés aux données du service social de Groupe hospitalier. Nous avons pu consulter les dossiers de l'Aide sociale à l'enfance (ASE) pour le suivi (mais pas les données judiciaires).

Résultats. – Sur 49 dossiers recensés, l'étude a porté sur 42 dossiers. Il s'agissait de filles dans 59 % des cas. Les âges : 16 % avaient moins de 6 mois, 10 % entre 6 et 12 mois, 21 % entre 1 et 3 ans, 33 % entre 4 et 10 ans et 20 % plus de 10 ans. La famille est monoparentale dans 41 % des cas. Dans 29 % des situations, l'adressage a été gérée par les autorités police ou gendarmerie. La MPI a été à l'origine de l'hospitalisation dans 14 % et le médecin de famille dans 7 %.

L'admission faisait suite à un examen sur réquisition dans 17 % des situations et par un passage aux Urgences dans 72 %. Parmi les facteurs de risque : dans 28 %, le ou les parents ont moins de 20 ans, une violence intrafamiliale a été noté dans 41 % des dossiers. Les maltraitants avaient été maltraités dans 24 %.

La maltraitance a été physique dans 33 % des cas, sexuelle dans 3 % et par négligence dans 38 %. Les auteurs étaient plutôt les mères.

La réponse hospitalière a été un signalement judiciaire dans 71 %, dès les urgences dans 15 % pour mettre rapidement l'enfant à l'abri. Un peu moins de la moitié des situations étaient déjà connues des services judiciaires. Un tiers des dossiers n'a pas donné lieu à des mesures, mais 43 % des enfants ont été placés à la sortie de pédiatrie. La durée moyenne de suivi par l'ASE a été de 2 ans.

Ce travail a permis de constater que le passage à l'Hôpital a réalisé une accentuation du suivi et des mesures en vigueur. Le travail en réseau des partenaires est indispensable dans la circulation des informations.

P242**Pleurs du nourrisson et maltraitance : enquête prospective**T. Herve, L. Boullenger, M. Balençon, S. Taque, M. Roussey
CHU, Rennes, France

Objectifs. – Les pleurs du nourrisson constituent un motif de recours médical fréquent. Leur mauvaise tolérance parentale peut parfois conduire à des actes de maltraitance. Au sein des urgences médicales pédiatriques (UMP), nous avons voulu établir une description épidémiologique des pleurs inexplicables du nourrisson (PIN) sans substratum organique, leur reconnaissance et leur retentissement sur les parents afin de proposer des axes de réflexion quant à une prévention des conséquences possibles de ceux-ci.

Sujets : Enquête prospective du 01/01/05 au 31/10/05, réalisée pour les enfants âgés de 3 semaines à 3 mois pour lesquels le diagnostic de PIN a été retenu aux UMP du CHU de Rennes.

Résultats. – Ont été pris en charge pour PIN, 37 familles de nourrissons ; 15 ont refusé de participer à ce travail. Bien que cette étude soit menée aux UMP, les caractéristiques de notre population sont superposables aux données de la littérature sur les PIN. Parmi ces 22 familles, 16 ont consulté précédemment pour ces mêmes signes. Il s'agit d'un premier enfant 16 fois, de parents qui se disent socialement entourés 17 fois. Onze mères ont suivi des cours de préparation à l'accouchement. Vingt parents disent éprouver de l'inquiétude quant à l'organicité des pleurs ; 18 un sentiment d'isolement et 9 de la culpabilité. Vingt et un parents souhaitent qu'un diagnostic médical soit retenu.

Des entretiens téléphoniques semi-dirigés à distance ont été réalisés avec 12 familles. Lors de ceux-ci, 8 parents disent avoir éprouvé de l'agacement et de la colère vis-à-vis de leur enfant ; 3 parents ont entendu parler des pleurs avant la naissance, mais aucun ne l'avait envisagé pour leur propre enfant. Seule une mère avait bénéficié avant la naissance de conseils en cas de pleurs.

Conclusions. – Les parents consultant pour des PIN semblent ignorer la possibilité de pleurs chez un nourrisson, même lorsqu'il ne s'agit pas de l'aîné. Les PIN peuvent prédisposer à la colère et à des comportements à type de

secouage si aucune alternative n'a été réfléchié préalablement. En conséquence, la connaissance des PIN ainsi que la mise en place d'une stratégie comportementale lors de leur survenue nous semblent une priorité du travail d'accompagnement des parents par les professionnels de la périnatalité.

P243

Traitement anti-rétroviral préventif pour les mineurs victimes d'agression sexuelle

C. Rey-salmon, M.D. Tabone, C. Dollfus, A. Dehee
Hôpital Trousseau, Paris, France

Sujet. – Les victimes d'agression sexuelle peuvent bénéficier, à titre préventif, d'un traitement anti-rétroviral. Ce traitement participe à la réassurance du jeune et de sa famille

Matériel et méthodes. – L'Unité Médico-Judiciaire (UMJ) de l'hôpital Trousseau examine les mineurs victimes d'agression sexuelle sur le ressort de Paris. Quand les faits ont comporté une pénétration sexuelle récente, un contact est pris avec l'équipe d'hématologie pour discuter du bien fondé d'un traitement anti-rétroviral et de ses modalités. Le jeune est pris en charge dans les 3 jours par les pédiatres hématologistes pour le suivi des sérologies et du traitement.

Résultats. – Depuis le 1er septembre 2003, date de l'ouverture de l'UMJ, 33 adolescents (25 filles et 8 garçons) âgés de 12 ans 3 mois à 17 ans 11 mois ont été pris en charge pour accident d'exposition sexuelle. 72 % d'entre eux avaient des difficultés psychosociales antérieures aux faits. Pour tous les adolescents, sauf un qui s'est révélé séropositif d'emblée, un traitement préventif anti-rétroviral a été instauré dans les 72 heures suivant l'agression sexuelle, sauf une fois où il l'a été 5 jours après, en raison d'une infection VIH connue chez l'agresseur. Le statut séronégatif de l'auteur a permis d'arrêter rapidement le traitement pour 7 mineurs. Le traitement a été complet sur 4 semaines 13 fois. Dans 7 cas, le traitement a été interrompu avant son terme en raison d'une inobservance (5 fois) ou d'une intolérance (2 fois) ; 3 patients ont été perdus de vue avant la fin du traitement, 2 sont encore en cours de traitement. Les effets secondaires ont conduit à modifier la prescription 3 fois. 9 adolescents sur 23 (39 %) n'ont pas eu le suivi biologique requis jusqu'à M4 ; 9 jeunes sont encore en cours de suivi. Mis à part le jeune initialement contaminé, aucune infection VIH ne s'est développée chez les adolescents suivis.

Conclusions. – Bien que le risque de contamination soit faible, il semble opportun de proposer une prophylaxie dans les accidents d'exposition sexuelle. Une collaboration entre les services d'enquête et les services cliniques peut permettre le prélèvement rapide du mis en cause et, bien souvent, l'arrêt du traitement. Le suivi est aussi l'occasion d'un travail de prévention chez des jeunes déjà en difficulté.

P244

Devenir judiciaire des procédures d'accueil en milieu hospitalier d'enfants victimes d'agressions sexuelles

P. Callamand^a, E. Ngome^a, H. Macaire^b, C. Aiguesvives^a

^aCH, Béziers, France

^bTGI, Béziers, France

Depuis 1999 les enfants victimes d'agression sexuelle sont accueillis par une unité pluridisciplinaire au sein du service de Pédiatrie du CH Béziers, cette activité à régulièrement augmentée passant de 27 cas en 1999 à 79 cas en 2004. Chaque procédure judiciaire débute par une audition menée par un Officier de Police Judiciaire en présence d'un soignant, dans une salle dédiée au sein du Service de Pédiatrie. Nous rapportons le devenir judiciaire des procédures menées au cours de l'année 2005.

56 enfants, 44 filles et 12 garçons ont été entendus. Les qualifications des infractions retenues par le parquet au décours des auditions sont : 49 % d'infractions sexuelles hors viol (attentats à la pudeur), 17 % de viol, 13 % de mineurs en danger, 2 % de mauvais traitements, 19 % de non renseignés.

Les suites judiciaires ont été les suivantes : classement sans suite 32 %, renvoi au juge des enfants 17 %, classement sans suite avec assistance éducative 10 %, renvoi au juge d'instruction 8 %, complément d'enquête 6 %, renvoi au tribunal correctionnel 6 %, autre TGI (tribunal de grande instance) 4 %, renvoi au TPE (tribunal pour enfant) 3 %, rappel à la loi (mineur en cause) 1 %, non renseigné 13 %.

La connaissance du devenir judiciaire des procédures d'accueil est une information utile aux équipes d'accueil et de suivi des enfants victimes d'agres-

sion sexuelle, ainsi 42 % des procédures sont conclues par un classement sans suite (avec dans un tiers des cas une assistance éducative). Le recueil de ces informations impose une collaboration étroite entre les soignants et le parquet.

P245

Expérience d'un réseau de prise en charge d'enfants atteints de syndrome d'alcoolisation foetale (SAF)

J.P. Chabrolle^a, S. Toutain^b, R.M. Chabrolle^c, J.P. Chabrolle^d

^aGroupe Hospitalier, Le Havre, France

^bCESAMES, Paris, France

^cCAMSP Saint Exupéry, Le Havre, France

^dService de Néonatalogie, GHH, Le Havre, France

Le devenir des enfants atteints de SAF ou de ses formes atténuées dépend de l'environnement familial, de la précocité de la prise en charge médico sociale et du suivi à long terme. Au Havre, le Réseau service de Néonatalogie et CAMSP du GHH répond à ces objectifs. L'étude porte sur 11 dyades observées entre 2000 et 2005. Des entretiens semi directifs ont été menés auprès des professionnels. Généralement issus de familles modestes, ces enfants, dont le suivi de grossesse a été accompagné, bénéficient souvent d'une relative stabilité familiale ce qui explique le faible nombre de placements primaires, directs (1 enfant) à la sortie du service de néonatalogie. Les placements secondaires (2 enfants) après une certaine période, surviennent souvent en raison de la séparation des parents. Deux types de famille s'associent à un développement optimal de ces enfants si leur prise en charge est précoce et régulière : les familles biologiques où la mère se surinvestit (sentiment de culpabilité) et fait une démarche de soins pour elle même (souvent secondairement) et les familles d'accueil à condition d'être aidée. En revanche, les familles biologiques où continue de sévir l'alcool hypothèquent sérieusement le devenir. Au niveau du parcours de soins, le passage du CAMSP vers les structures d'aide à partir de 6 ans se révèle très difficile en raison du manque crucial de place et de la méconnaissance des effets neurodéveloppementaux de l'exposition à l'alcool. De façon plus générale la prise en charge trop tardive dans la première enfance de ces enfants et leur suivi très chaotique conduisent souvent à des placements dans des centres pour déficients mentaux (IME). Enfin, le suivi des enfants et de leur famille devrait se poursuivre jusqu'à l'âge adulte.

Conclusion. – Le développement des CAMSP et leur renforcement améliorerait considérablement le pronostic de ces enfants jusqu'à l'âge de 6 ans et leur expérience devrait être étendue au-delà de cet âge.

P246

Pseudo-tumeur de l'orbite : diagnostic d'élimination

M.C. Fadous Khalife, J. Houry, A. Chelala, G. Merheb, P. Noun, H. Matar, I. Malouf

Hopital Notre Dame des Secours, Byblos, Liban

Introduction. – La pseudo-tumeur de l'orbite est une inflammation non spécifique sans cause systémique ou locale connue. Nous rapportons un cas de pseudo-tumeur orbitaire d'allure atypique.

Cas clinique. – X est une fille de 10ans hospitalisée pour œdème bilatéral des paupières. Dans ses antécédents, un œdème de Quincke traité par corticoïdes en intra hospitalier, et un an avant cette admission, un œdème d'un seul oeil traite par corticoïde local avec bon résultat.

L'histoire récente remonte à 3 mois ; elle débute par une poussée de conjonctivite banale avec un fond d'oeil normal, suivie par une augmentation de la tuméfaction des paupières supérieures, douleur, rougeur de la peau, absence de grattage, perte de poids et anorexie.

Le bilan primaire est normal : bilan sanguin général, lame périphérique, LDH, radio thorax, scanner thoraco-abdominal ; L'IRM montre une infiltration diffuse de la graisse orbitaire intra et extra conique

A l'électrophorèse des protéines, une élévation des gamma globulines est en relation avec une maladie inflammatoire chronique.

Vu l'altération de l'état général et l'atteinte bilatérale, une biopsie du muscle droit interne confirme la pseudo-tumeur inflammatoire sans signe de malignité.

Les corticoïdes sont démarrés et l'amélioration immédiate.

Conclusion. – Après avoir éliminé toute maladie granulomateuse ou maligne, le diagnostic de pseudo-tumeur orbitaire reste un diagnostic d'exclusion.

P247**Sinus dermique nasal : à partir de 2 observations**

O. Mory, D. Allard, M. Fotso, F. Varlet, J. Prades, J. Stephan
 CHU, Saint Etienne, France

Au cours du développement embryonnaire de la partie fronto-nasale du neuro-pore antérieur, les défauts de séparation entre le neuro-ectoderme et la partie épithéliale de l'ectoderme peuvent entraîner l'inclusion de tissu d'origine ectodermique avec parfois la persistance d'un sinus dermique. A propos de deux nouvelles observations de cette malformation tout à fait exceptionnelle nous nous proposons de discuter les anomalies embryologiques de ces lésions originales, la présentation clinique et les données de l'imagerie.

La première observation est celle d'un enfant de deux ans adressé en consultation pour un retard modéré. Il existe surtout un retard de langage avec à l'âge de 20 mois des gazouillis et quelques doublages de syllabes. Surtout, il présente une tuméfaction inflammatoire avec une collection d'allure suppurée de la pointe du nez. L'IRM met en évidence un trajet fistuleux longitudinal cheminant dans l'épaisseur de la cloison nasale, étendue de la pointe du nez jusqu'à la base du crâne. Cette lésion très caractéristique de sinus dermique est associée à un aspect inhabituel du corps calleux qui est plutôt de petite taille et de forme aplatie. Il a bénéficié d'une rhinoplastie externe. Le chirurgien a retrouvé un kyste dermoïde entre les deux cartilages triangulaires avec poursuite de la 'fistule' sur le dorsum médian vers des os propres et en arrière. La deuxième observation très similaire est celle d'un petit garçon de trois ans qui présentait un kyste dermoïde de la partie inférieure de l'arête du nez. L'IRM a confirmé l'existence d'un prolongement d'allure canalaire vers le haut jusqu'à une lésion kystique en situation endocranienne refoulant très légèrement les deux lobes frontaux et évoquant un kyste dermoïde. Étant donné les risques opératoires et notamment d'anomie, pour l'instant la cure chirurgicale de cette malformation a été refusée. Il s'agit d'une forme familiale puisque son frère avait été opéré à l'âge de un an d'un kyste dermoïde isolé de la pointe du nez. Cet enfant n'avait pas bénéficié d'une IRM. Il ne présente aucune symptomatologie avec un recul de sept ans.

P248**Les Naevus géants de la face : techniques chirurgicales à propos de 30 dossiers**

I. James

Clinique du Val D'ouest, Ecully, France

Outre l'indication à titre médicale face à un risque de dégénérescence difficilement calculable, les naevus géants de la face représentent un challenge pour le chirurgien ; quelle technique donnera à long terme des résultats esthétiquement acceptables pour l'enfant et sa famille ?

Les auteurs à la lumière de l'étude de 30 dossiers étudient les facteurs suivants :

Age d'intervention, utilité des résections itératives, des lambeaux simples ou de rotation, et confrontent les résultats des greffes de peau totale et de l'expansion cutanée. Il ressort qu'il est toujours préférable de réparer avec une peau de voisinage, et des tissus ayant la même épaisseur ; que des greffes prélevées au niveau abdominal ont un taux élevé de pigmentation secondaire, que cette pigmentation est majorée par l'âge tardif d'intervention ; la question qui persiste est : si l'on s'adresse à l'expansion cutanée pour l'étage supérieur, peut-on laisser ces enfants porteurs de leur naevus jusqu'à l'âge de la fermeture des fontanelles, ou faut-il changer l'indication et préférer une greffe de peau totale qui peut être faite à 2 mois ?

P249**Connaissances parentales sur les traitements de dermatite atopique : enquête Esprit**

L. Berger^a, V. Verdier^b, C. Nguyen Le^b

^aMédecin, Sete, France

^bPierre Fabre médicament, Castres, France

Objectifs. – Evaluer les connaissances parentales sur la prise en charge de la dermatite atopique ainsi que le bénéfice d'un programme éducatif sur cette pathologie.

Patients et méthodes. – 202 adultes ayant un enfant atteint de dermatite atopique et en cure à la station thermale d'Avène (Hérault) ont participé à cette enquête entre Avril et Août 2006.

L'échantillon étudié a été réparti selon leur participation (groupe 1, n= 120) ou non (groupe 2, n=81) au séminaire éducatif sur la dermatite atopique organisé par la Maison de l'Atopie. Un questionnaire a été utilisé pour collecter les informations sur les connaissances concernant la dermatite atopique et les traitements locaux prescrits tel qu'émollients, dermocorticoïdes et immunomodulateurs. Ce questionnaire a été remis aux parents accompagnant leur enfant lors de leur consultation médicale à la cure thermale.

Les données démographiques et la sévérité de la pathologie évaluées à l'aide du SCORAD ont également été collectées.

Résultats. – Les connaissances des parents sur la dermatite atopique sont plus satisfaisantes lorsqu'ils ont participé au programme éducatif. La connaissance de l'activité anti-inflammatoire ou émollissante des spécialités envisagées est correcte mais hétérogène selon les produits et surtout corrélée à leur utilisation ou non, avec de meilleurs résultats pour le groupe 1.

Cependant, le niveau d'activité des dermocorticoïdes est mal connu pour l'ensemble des personnes interrogées. Une confusion est notée pour les produits antibactériens et immunomodulateurs, moins marquée pour le groupe 1. Les questionnaires étaient complétés dans 1/3 des cas par les deux parents, dans la moitié des cas par le père de l'enfant et dans 15 % par la mère. L'âge moyen des enfants était de 4,7 ans. (E-T : 3,1) et le SCORAD moyen était de 14 (E-T : 8,5).

Conclusion. – La faible observance au traitement prescrit dans la dermatite atopique est la raison majeure de l'échec thérapeutique, elle est principalement liée au manque de connaissance sur les traitements et la pathologie. Les bénéfices et l'impact de programme éducatif dans la prise en charge de la dermatite atopique, indique l'intérêt des informations à fournir aux patients et à leurs parents.

P250**White sponge naevus : à propos d'une série familiale**

S. Ilunga

CHU, Nimes, France

Un nouveau-né à terme présente un épaississement en nappes spongieuses blanchâtres au niveau de la muqueuse buccale et labiale. L'examen clinique montre de larges plages blanches à la face interne des joues, sur les gencives, la langue et les lèvres. Ce tableau est identique que celui de son frère de 10 ans. Pour ce dernier, dans les premiers mois de vie, le diagnostic de muguet avait longtemps été posé. Mais la négativité des prélèvements mycologiques et la résistance aux traitements anti-mycotiques avaient fait revoir le diagnostic. Ces deux frères présentent un « white sponge naevus ». Le papa et le grand-père paternel avaient également des lésions blanchâtres chroniques au niveau de la muqueuse buccale dans l'enfance, sans qu'un diagnostic n'est pu être posé. L'amélioration spontanée avait pris de nombreuses années. A notre connaissance, il s'agit de la première observation familiale de « white sponge naevus ».

Nous discutons les aspects diagnostiques et thérapeutiques de cette affection bénigne de la couche superficielle de la muqueuse buccale et labiale, qu'il faut différencier de la candidose, du lichen plan et des dysplasies.

P251**Syndrome de Stevens Johnson / érythème polymorphe**

L. Tripodi^a, O. Mory^a, M. Halabi^b, F. Cambazard^a, J. Stephan^a

^aCHU, Saint Etienne, France

^bCentre Hospitalier, Montbrison, France

L'érythème polymorphe (EP) et le syndrome de Stevens Johnson (SJS) sont deux formes cliniques de dermatose aiguë qui touchent souvent l'enfant. L'érythème polymorphe 'mineur' est caractérisé par des lésions cutanées en cocarde, de disposition symétrique & les lésions bulleuses sont absentes, l'EP majeur comporte une atteinte muqueuse. La présence de bulles cutanées signe le diagnostic de SJS dont le pronostic peut être grave essentiellement par son évolution vers la nécrose épidermique toxique.

Nous présentons une petite série de 7 patients d'un seul centre pour illustrer la description clinique de ces affections. L'âge de ces enfants variait entre six et 14 ans. Il s'agissait de quatre observations de syndrome de Stevens Johnson, 2

d'EP major 1 EP minor et un cas de mucite isolée associée à une infection par Chlamydia, entité déjà décrite dans la littérature et révélant une infection par mycoplasme. Dans cinq cas une étiologie infectieuse a été mise en évidence : mycoplasma pneumoniae (n=2) HSV 1 (n=1), echovirus 30 (n=1), chlamydia pneumoniae (n=1).

L'évolution a été favorable pour les 7 patients, en dépit d'une récurrence pour deux cas, d'allure idiopathique sans documentation microbiologique.

La continuité sémiologique de ces différentes entités cliniques peut rendre le diagnostic difficile d'autant plus qu'EP et SJS partagent les mêmes étiologies (infectieuses ou médicamenteuses) et que leur histologie ne permet pas de les distinguer.

Leur prise en charge thérapeutique est identique reposant surtout sur un traitement antibiotique immédiat, initialement empirique et un traitement symptomatique qui semble essentiel.

P252

DRESS syndrome d'origine infectieuse chez l'enfant

I. Michelet, C. Marguet, E. Mallet

CHU, Rouen, France

Objectif. – Ce travail vise à rapporter l'observation d'une fillette 4,5 ans qui présente un tableau rare chez l'enfant évocateur d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome) d'origine infectieuse. En effet, il n'existait au préalable aucune prise médicamenteuse au long cours.

Patient et méthode. – La présentation clinique associe une fièvre prolongée de 5 jours, une éruption érythémato-vésiculeuse-pustuleuse diffuse, un érythème diffus avec une cheilite, un œdème du visage, des adénopathies cervicales significatives. Biologiquement, il existe une hyperéosinophilie maximale à 6 G/l associée à une sérologie EBV positive (IgM et IgG anti VCA et IgG anti EBNA et MNI test positif) avec des sérologies du groupe Herpes réactivées. La charge virale plasmatique de l'EBV est positive indiquant une réplication virale aiguë. Il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique. Le bilan hépatique est normal. La biopsie cutanée révèle une inflammation compatible avec un DRESS syndrome d'origine médicamenteuse ou infectieuse.

Résultats. – L'évolution a été favorable cliniquement sous corticothérapie décroissante pendant 1 mois associée à une antibiothérapie probabiliste (cefotaxime, clarithromycine et amikacine) avec un antiviral (aciclovir). Biologiquement l'hyperéosinophilie a régressé lentement sur une période de 3 semaines. Le bilan hépatique est resté normal.

Conclusion. – Le DRESS syndrome réaction d'hypersensibilité généralisée sévère est une entité rarement décrite chez l'enfant le plus souvent d'origine médicamenteuse. Il associe une hyperéosinophilie avec une fièvre prolongée, une éruption cutanéomuqueuse sévère, un œdème de la face et des polyadénopathies cervicales. La défaillance hépatique en conditionne le pronostic. Il survient généralement dans les 2 à 6 semaines suite à la prise d'un médicament évocateur. L'origine infectieuse est rarement en cause. Néanmoins une réactivation de toutes les sérologies du groupe herpès a été rapportée fréquemment. Cette observation typique est donc remarquable pour son origine infectieuse et son apparition chez l'enfant avec une évolution favorable.

P253

Intérêt de l'évaluation formative dans l'éducation des mères pour améliorer l'observance des mesures de prévention de la mort subite du nourrisson (MSN)

A. Ryckewaert, M. Roussey, M. Venisse, P. Pladys

CHU, Rennes, France

Introduction. – Les mesures de prévention dont la position de sommeil ont permis une diminution importante de l'incidence de MSN. Une mauvaise observance des recommandations reste cependant en cause dans une proportion significative des MSN. Hypothèse : une sensibilisation des mères en post-partum précoce par fourniture d'un questionnaire d'évaluation formative (EF) sur les facteurs de risque de MSN pourrait améliorer l'observance des recommandations.

Méthodes. – Etude prospective randomisée contrôlée (CTRL) avec simple aveugle. Un recueil des données médico-sociales était effectué dans les deux

groupes, le groupe testé recevait en plus l'interrogatoire d'EF. Les mères recevaient toutes une plaquette d'information en fin d'hospitalisation puis étaient interrogées par téléphone trois mois plus tard (en aveugle de l'appartenance au groupe EF ou CTRL) sur leurs connaissances et les mesures de prévention mises en place. Les effectifs ont été calculés pour détecter une différence de 20 % dans les réponses obtenues (risque alpha : 5 %, puissance : 90 %).

Résultats. – Les groupes EF et CTRL étaient comparables pour les données médico-sociales (n=160/groupe). Le suivi à 3 mois était de 91,5 % (EF vs CTRL : n=148 vs 144), sans différence entre les groupes pour les perdus de vue. Le taux de bonne réponse initial du groupe EF était de 51,8±33 % s'améliorant à 3 mois à 76,8±19 % (p<0,01) pour le groupe EF et 72,1±22 % pour le groupe CTRL (p<0,01 vs interrogatoire initial du groupe EF). Le groupe EF présentait à 3 mois un meilleur taux de bonne réponse (p<0,05) et une meilleure mise en pratique des recommandations que le groupe CTRL (p<0,01). La position de sommeil recommandée n'était pas appliquée par 31 mères (10,6 %) bien que 27 d'entre elles (87 %) connaissaient les recommandations. Les mères n'appliquant pas les recommandations sont plus souvent sans emploi et avec un niveau éducatif plus faible.

Conclusions. – Pour la MSN, la sensibilisation des mères par un questionnaire ciblé permet une meilleure observance des recommandations. Une approche plus personnalisée pourrait être nécessaire en cas de milieu socio-professionnel défavorisé ou de difficultés de lecture.

P254

Chausson BBA : la télésurveillance sans fil de l'oxymétrie de pouls, de l'actimétrie et de la position du nourrisson

E. Mallet^a, Y. Rimet^b, D. Ronayette^c, C. Dageville^d, C. Terlaud^e, C. Rambaud^f, Y. Brusquet^g, M. Lubrano^a, J. Silve^h, O. Lerda^h, L. Netchiporouk^h, J.L. Weber^h

^aCHU, Rouen, France

^bHôpital du Pays d'Aix, AIX-EN-PROVENCE, France

^cCHU, Limoges, France

^dCHU Nice, Nice, France

^eHôpital de Saint-Junien, Saint-Junien, France

^fHôpital Raymond Poincaré, Garches, France

^gHôpital du Pays d'Aix, Aix en Provence, France

^hTAM-Télésanté, Aix en Provence, France

Objectif. – Le système Chausson BBA a été développé pour la surveillance des nourrissons présentant un risque de troubles cardio-respiratoires, aussi bien en milieu hospitalier que dans le milieu familial. Ce projet, initié et soutenu par la Fondation Anaïs Dumanois, a pour vocation essentielle de concevoir, développer, évaluer et proposer une technologie de monitoring du nourrisson grâce à des capteurs intégrés dans des supports textiles, avec transmission sans fil.

Méthode. – Le Chausson BBA est destiné à mesurer l'oxymétrie de pouls, la fréquence cardiaque et l'activité du bébé et à transmettre ces données par radiofréquence à un récepteur distant porté par le surveillant (professionnel de santé ou parent). Les capteurs et l'électronique de transmission de données sont incorporés dans la structure textile d'un chausson pour bébé. La fonction du récepteur distant est d'alerter le surveillant en cas de dépassement par les valeurs SpO₂ du seuil prédéfini ainsi que de donner des informations sur l'activité et la position (dorsale ou ventrale) du bébé. Le système Chausson BBA remplit aussi la fonction d'enregistreur des données de monitoring.

Résultats. – Les tests de validation métrologique menés en milieu hospitalier (Rouen, Limoges, Aix-en-Provence, Nice) ont démontré une bonne fiabilité du Chausson BBA dans la mesure de la SpO₂. Le biais moyen de mesure ± écart-type par rapport au moniteur de référence Datascope Passport II est de (-1.1 ± 1.9) % SpO₂. Les tests ont aussi démontré l'utilité d'actimétrie dans la détection d'artefacts de mesure de SpO₂ liés aux mouvements du nourrisson.

Perspectives. – Trois indications cliniques pour l'utilisation du système Chausson BBA ont été identifiées lors de cette validation métrologique :

- Surveillance en milieu familial, en continu, du nourrisson présentant un risque d'hypoxémie ;
- Monitoring du nouveau-né prématuré ;
- Suivi systématique du nouveau-né dans les premières heures du post-partum (peau à peau).

Les essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité du système Chausson BBA dans ses indications, et les premiers résultats seront présentés.

P255

Malaises du nourrisson : épidémiologie et profil clinique. Impact des campagnes de prévention de la mort subite du nourrisson

M. Follet-Maingant, E. Mallet

Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France

Objectifs. – Apprécier l'impact des campagnes de prévention de la mort subite du nourrisson sur l'épidémiologie et le profil clinique des malaises.

Méthode. – 3 groupes sont individualisés : malaises de type near miss (NM), malaises graves (MG) et autres (M). Réaliser une étude descriptive des 3 groupes, de les comparer entre eux, puis ensuite aux 327 malaises de la période 1988-94 et aux données de la littérature.

Résultats. – 268 nourrissons de 1 à 9 mois hospitalisés du 01/01/1998 au 30/06/2004 avec un diagnostic de sortie de malaise ou MG sans étiologie retrouvée (2,9 % des nourrissons hospitalisés) ont été inclus. Les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des malaises des 3 groupes sont comparables à celles des MG de la littérature. Les particularités du groupe NM sont : pic de fréquence en novembre, plus grande proportion de malaises en décubitus latéral, récupération nécessitant souvent une stimulation, plus de bilans négatifs et monitoring à domicile plus fréquent. Ces caractéristiques rapprochent la population NM des MSN. Le bilan para-clinique réalisé comprend : ECG, ECG-ROC, holter-ECG, radiographie thoracique, pH-métrie, EEG, bilan biologique avec NFS, CRP et ionogramme sanguin. Les anomalies retrouvées lors du bilan sont dans les 3 populations : RGO (26,5 %), hypertonie vagale (24,6 %) et syndrome infectieux (18,3 %). Le bilan est négatif dans 15,3 % des cas. 43,7 % des nourrissons sont sortis sous traitement anti-reflux, 22,7 % sous Diphenamil et 35,4 % avec monitoring cardio-respiratoire à domicile. 11 % des nourrissons ont présenté une récurrence. 1 nourrisson est décédé de MSN dans les 3 mois après son hospitalisation.

Conclusions. – Des campagnes de prévention de la MSN ont eu lieu en 1994, 95 et 96. En comparant les périodes 1988-94 et 1998-2004 : - Alors que le nombre de MSN a chuté de près de 80 %, le nombre d'hospitalisations pour malaises est resté stable ; - Le mode de couchage a évolué en 1988-94, 44 % des NM survenaient en décubitus ventral contre 28 % en 1998-2004 ; - Le nombre de nourrissons sortis sous monitoring à domicile est resté stable ; - Le taux de récurrence est plus élevé sur la période 1998-2004. La stagnation du nombre de malaises pose le problème de la prévention des récurrences et d'un possible lien entre MG et MSN.

P256

Position de sommeil des nourrissons de Seine-Maritime en novembre 2006

A. Dubois-Get^a, E. Mallet^b

^aDépartement de Seine-Maritime, Rouen, France

^bCentre régional de prévention MSN, département de pédiatrie médicale, CHU Charles Nicolle, Rouen, France

Le Département de Seine-Maritime participe activement à la prévention de la mort subite du nourrisson depuis 15 ans : réalisation de dépliants "Mort Subite du Nourrisson, diminuer le risque" et depuis 2005 financement de la distribution dans les maternités d'un body sur lequel est inscrite la mention "Je dors sur le dos" en partenariat avec l'Ecureuil. Afin de connaître l'évolution des positions de sommeil des nourrissons, trois enquêtes ont été réalisées en septembre 1995, juin 2003 et novembre 2006 avec la même méthode : les familles des enfants de moins de un an consultant en Protection Maternelle et Infantile (PMI) ont été interrogées par les infirmières-puéricultrices sur la position de sommeil de l'enfant lorsqu'il était nourrisson et sur celle de l'enfant précédent. En 2006, ont été ajoutées des questions permettant d'évaluer l'impact de la distribution du body et du dépliant par les maternités.

Observations. – En 1995, sur 2466 enfants, 37 % d'entre eux dormaient sur le dos (87 % sur le dos ou le côté selon les recommandations en vigueur). En 2003, sur 1962 enfants, 82 % d'entre eux dormaient sur le dos, seule position recommandée depuis 1998. En 2006, sur 3062 enfants de moins de un an (dont 2267 de moins de 6 mois), la position de sommeil est principalement dorsale (80 %) puis latérale (14 %) et ventrale (5 %). Les premiers-nés de la famille

dorment plus souvent sur le dos (82 % vs 79 %, $p=0,02$). La répartition des positions de sommeil ne s'est pas modifiée significativement entre 2003 et 2006. On note que les familles dont l'enfant précédent dormait sur le côté ou le ventre, ont adopté la position dorsale plus d'une fois sur 2 pour le dernier-né.

Parmi les familles des enfants nés en Seine-Maritime, 67 % se souviennent avoir reçu le body et 54 % le dépliant de la campagne de prévention. Les familles se souvenant du body font plus souvent dormir leur enfant sur le dos (82,3 % vs 76 %, $p=0,0001$).

Conclusion. – La plupart des familles interrogées (84 %) sait que la position de sommeil dorsale est la seule recommandée pour les nourrissons. La réception du body est un appui au message de prévention.

P257

Oesophagite et mort subite inopinée du nourrisson

N. Hastier-Gouin^a, A. Laquerrière^b, E. Mallet^b

^aHôpital Flaubert, Le Havre, France

^bCHU Charles Nicolle, Rouen, France

Devant la présence d'une oesophagite histologique chez deux nourrissons décédés de mort subite et hospitalisés peu avant pour malaise, nous avons repris les dossiers de MSIN de la région rouennaise de 1995 à 2005. Le but de notre étude était de décrire les cas de MSIN à Rouen sur les dernières 20 années et d'établir un lien de causalité de l'oesophagite avec ces morts. Soixante dossiers ont pu être inclus, pour lesquels le dossier médical et le matériel histologique étaient exploitables, afin d'effectuer une étude complémentaire du tractus oesogastrique. Chez 58 % des pièces anatomopathologiques, des lésions d'oesophagite, même à minima, ont été retrouvées. Par contre, pour seulement 25 % des nourrissons un reflux gastro-oesophagien avait été noté sur le carnet de santé. De plus, la comparaison anatomo-clinique montrait une prévalence du reflux plus importante dans le groupe sans oesophagite histologique. Notons également que 9 enfants sur 29 (31 %) étaient habituellement couchés en décubitus ventral, notre étude prenant en compte la période après la campagne de sensibilisation sur le couchage des enfants. Par contre, lors du décès, la proportion des enfants retrouvés en position ventrale s'élevait à 50 %.

Du point de vue histologique, nous avons analysé la localisation des lésions de grade supérieur ou égal à 2, pour les enfants présentant une oesophagite isolée et nous avons noté que la bouche oesophagienne présentait des lésions plus nombreuses et plus sévères. De plus, pour 6 nourrissons de moins de 6 mois, nous avons trouvé à ce niveau des lésions de métaplasie pylorique. L'analyse histologique des poumons a montré une atteinte infectieuse chez 36 % des enfants sans oesophagite et une alvéolite oedémateuse, pouvant indiquer un reflux avec micro-inhalations, de façon comparable chez les enfants avec et sans lésions d'oesophagite. Aucun lien significatif n'a pu être mis en évidence entre position de sommeil, antécédents de reflux et oesophagite histologique.

P258

Mort inattendue du nourrisson : nécessité d'un protocole commun médical et médico-legal

C. Rambaud, M. Durigon

Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

Objectifs. – Les morts inattendues de nourrisson (MIN) restent la 1^{re} cause de mort des enfants de moins d'1 an malgré leur très nette diminution (82 % entre 1991 et 2003) due au couchage sur le dos. Après exploration, il peut s'agir d'une mort subite du nourrisson (MSN = mort naturelle, explicable ou non) ou d'une mort violente (homicide ou accident). Cette diminution de mortalité est due exclusivement à une diminution des morts naturelles ; de ce fait, la proportion du nombre des morts violentes dans le nombre total des MIN a augmenté. L'exploration de toutes les MIN est donc essentielle pour une identification de la cause exacte de la mort.

Actuellement : la prise en charge d'une MIN est variable d'un endroit à un autre, et le nombre d'autopsies reste très insuffisant : l'enquête d'A. TURSZ* sur les MIN de moins d'1 an a montré que 40 % des cas des parquets avaient été classés en MSN sans qu'une autopsie soit réalisée. Et parmi les 607 cas hospitaliers de cette enquête (recueil exhaustif dans les 28 services hospitaliers de 3 régions - Île-de-France, Bretagne, Nord-Pas-de-Calais), environ 17 % de ces MIN seraient en fait des morts suspectes ou violentes.

En fonction des circonstances initiales, l'exploration d'une MIN est soit médicale soit médico-légale. Malheureusement cette dernière voie est totalement étanche : si elle est parfaite pour les morts d'emblée criminelles, elle pénalise les parents de MSN qui ne verront pas de pédiatre et n'auront le plus souvent pour toute information qu'un diagnostic de mort naturelle sans plus de précision alors que toutes les données médicales devraient pouvoir être transmises au médecin de leur choix (« continuité des soins ») afin d'arriver à un diagnostic précis.

L'impératif est de concilier le travail de la justice et les attentes des parents.

Conclusions. – Toutes les MIN devraient être amenées dans un Centre Référent travaillant en étroite collaboration avec les parquets pour y être explorées avec le même protocole multidisciplinaire médical et médico-légal afin d'éliminer une maltraitance, qui si elle est identifiée conduirait à un signalement, pour que les morts naturelles puissent bénéficier d'une prise en charge optimale.

* http://www.gip-recherche-justice.fr/recherches/syntheses/137Rap-mort_nourrissons_tursz.pdf

P259

Mort subite du nourrisson et invagination intestinale aiguë

O. Schulze, F. Arbez-Gindre, C. Guillermet, A. Menget
CHU, Hôpital St Jacques, Besançon, France

Objectifs. – Identifier les facteurs de risques et les mécanismes supposés de l'IIA et de la MSN.

Matériels et méthodes. – Étude rétrospective et analytique sur 132 cas de MSN de 1993-2005 en Franche-Comté.

Résultats. – 91 cas ont été autopsiés (68,9 %) dont 6 cas (6,6 %) présentent une IIA sans lésion ischémique de la paroi intestinale. Les facteurs de risque principaux de MSN sont l'âge < 4 mois, la période auto-hivernale, l'exposition au tabagisme maternel. L'anamnèse clinique ne retrouve pas de signe avant-coureur en faveur d'une IIA hormis un contexte viral dans 3 cas sur 6. Les examens microbiologiques sont négatifs. L'examen anatomopathologique montre une IIA unique ou multiple, sans signe ischémique de la paroi intestinale dans 5 cas sur 6, avec une cause locale à l'IIA dans 4 cas sur 6.

Conclusion. – L'absence de lésion ischémique de la paroi intestinale fait suggérer un mécanisme brutal de la mort du nourrisson. L'hypothèse d'une hyperactivité vagale pourrait être impliquée dans le mécanisme de la MSN dans le contrôle neurovégétatif de la fréquence cardiaque. Elle serait le relais physiopathologique entre l'environnement, le nourrisson et ses propres facteurs de risque de MSN et la symptomatologie occasionnée par l'IIA.

P260

L'invagination intestinale aiguë secondaire à une infection à clostridium difficile

M. Abdelkadous, M. Abdelkadous
Centre Hospitalier, Paray-le-Monial, France

Observations. – On vous rapporte ici deux observations pédiatriques d'IIA. Chez des nourrissons avec diarrhées à Clostridium difficile. Le premier cas une fille Gri. Elise âgée de 16 mois qui a été amené pour malaise avec de pâleur sur diarrhée glairo-sanglante. Le deuxième cas garçon Ber. François âgé de 13 mois pour problème de vomissements, diarrhées glairo-sanglantes et épisodes de pâleur inhabituelle. A l'interrogatoire : notion de prise d'antibiotique pour infection ORL. Le diagnostic d'IIA a été suspecté à leur arrivée. Et a été confirmé par l'échographie. L'IIA a été réduite par lavement de solution hydrosoluble.

Chez les deux cas on a demandé une coproculture précisant la recherche spécifique de Clostridium difficile avec recherche de toxine A et B et ce sont révélés positifs.

Discussion. – L'infection au Clostridium difficile (CD) survient en collectivité interhumaine où après antibiothérapie (par déséquilibre de la flore et sélection), chez des nourrissons plus 12 mois qui commencent à avoir des infections ORL. Le CD provoque une agression invasive et toxique au niveau de la muqueuse, qui peut faire saigner et dysfonctionner l'intestin. Les IIA dans ces cas sont plus fréquentes. Le mécanisme des IIA, ont probablement pour point de départ les lésions des muqueuses intestinales.

Conclusion. – Beaucoup de cas d'IIA en pédiatrie sont secondaires à des infections. On se demande si les phénotypes avec pâleur et/ou malaise ne sont liés aux atteintes par des germes invasives?. Devant de tels cas on pense faire une recherche de CD avec toxines dans les selles.

- une autre remarque, on estime que la prescription d'une antibiothérapie chez le nourrisson doit être mesurer et prendre en compte cette éventuelle complication, surtout que beaucoup d'infections ORL hautes sont d'origine virale.

P261

Ceftriaxone et lithiase urinaire en pédiatrie

S. Cavigioli, A. Ecochard, C. Ludwig, M. Rodiere
Service de Pédiatrie 3 - Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Objectif. – Confirmer le caractère lithogène de la Ceftriaxone et les particularités de ces lithiases en pédiatrie.

Cas clinique. – Enfant âgé de 6 ans, sans antécédent, hospitalisé pour une appendicite sous-hépatique aiguë pseudo-tumorale perforée. Intervention par la technique de Mac Burney avec mise en place d'un système d'irrigation-drainage aspiratif sans complication immédiate. Il est traité par la Ceftriaxone par voie intra-veineuse en post-opératoire pendant 6 jours.

A J6 il présente une symptomatologie de colique néphrétique gauche par lithiase du bas uretère gauche prouvée en échographie. Le traitement médical induit la régression des symptômes et l'élimination progressive du calcul avec disparition de la lithiase à l'échographie à J9. Le bilan réalisé à distance pour éliminer une lithiase d'origine métabolique, se révèle négatif.

Discussion. – 6 cas de lithiases urinaires imputables à la Ceftriaxone ont été décrits dans la littérature en pédiatrie.

La Ceftriaxone est éliminée majoritairement par voie urinaire (33-67 %) et biliaire (40-70 %) et présente une haute affinité pour le calcium, du fait de son mode d'élimination sous forme active et de son tropisme calcique. Les particularités de ces lithiases sont le délai d'apparition (2-7 jours après l'induction du traitement) et la disparition des calculs à l'échographie entre 2 jours et 3 semaines après l'arrêt du traitement.

L'analyse des calculs montre presque exclusivement une composition de sels de Ceftriaxone.

Par ailleurs, la posologie majorée semble jouer un rôle dans la formation des calculs (digestif et rénal). Ces effets secondaires sont plus fréquents chez l'enfant en raison du rapport posologie/poids.

Le risque de précipitation de sels calciques de Ceftriaxone est majeur chez le prématuré en raison de la faible masse sanguine, avec une localisation au niveau du parenchyme pulmonaire et rénal provoquant des accidents graves voire fatals. La Ceftriaxone ne doit pas être mélangée à des solutions contenant du calcium.

Conclusion. – Tout patient traité par Ceftriaxone présentant une symptomatologie douloureuse doit bénéficier d'une échographie rénale et biliaire de contrôle ; toute lithiase symptomatique ou échographique doit faire suspecter le rôle inducteur possible d'un traitement par Ceftriaxone.

P262

La toxoplasmose acquise - diagnostic et évolution chez les patients immunocompétents

C.A. Marii^a, N. Miu^b, M. Marc^b, M. Andreica^b, G. Popa^b, G. Samasca^b, Z. Coroiu^c

^aL'Hôpital Clinique d'urgences pour l'enfant, Cluj-Napoca, Roumanie

^bClinique pédiatrie II - Université de médecine et pharmacie "Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca, Roumanie

^cL'Institut de santé publique Prof. Dr. Iuliu Moldovan", Cluj-Napoca, Roumanie

Objectifs. – Le Toxoplasme Gondii (TG) est un parasite ubiquitaire qui détermine la toxoplasmose. Le plus fréquent, on rencontre une infection acquise, qui, chez les patients immunocompétence se manifeste an particulier au niveau ganglionnaire. Le but de cette étude a été de déterminer l'incidence de l'infection (en Roumanie il n'y a pas une statistique) et les caractéristiques de l'adénopathie.

Matériel et méthode. – On a effectué une étude prospective sur 4 années (1999 – 2002), sur les cas inscrits dans la Clinique Pédiatrique II Cluj-Napoca. 30 cas ont été examinés, en analysant les suivantes données : l'anamnèse afin

d'identifier les facteurs de risque possibles ; l'examen clinique (les caractéristiques de l'adénopathie, le début et l'évolution sous traitement) ; la détermination sérologique du titre Atc. de type IgG anti TG ; chez certains cas la détermination Atc IgM anti TG par la méthode ELISA. Des déterminations sérologiques pour d'autres étiologies (Epstein Barr virus EBV, cytomégalovirus – CMV) ont été aussi effectués.

Résultats. – 1) une incidence accrue chez le groupe d'âge 7-14 ans ; 2) l'adénopathie est la plus fréquente symptomatologie de début : dans 76 % cas elle est généralisée et dans 26 % des cas les ganglions cervicaux sont affectés ; 3) dans 36,6 % des cas on a identifié des associations étiologiques (TG, CMV, EBV) ; 4) le traitement a été effectué seulement dans les cas avec une symptomatologie traînante et des titres IgG dépassant 100 ui/ml.

Conclusions. – Toute adénopathie traînante qui dépasse 4 semaines nécessite aussi l'investigation d'une possible infection avec TG. Le diagnostic positif est réalisé par la détermination du titre des anticorps spécifiques. Leur détermination quantitative est importante afin d'apprécier l'évolution et le traitement appliqué.

P263

Hyperactivité de l'enfant : la consultation conjointe neuropédopsychiatrique du CHU de Nantes

F. Guillemot-Mortagne^a, M. Amar^a, F. Torchut^b

^aCHU, Nantes, France

^bCHU, Paris, France

Les hypothèses étiologiques concernant le syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention de l'enfant, oscillent entre neurobiologie et psychodynamique. Or, la prise en charge proposée découle du versant, somatique ou psychique, sur lequel se place le thérapeute.

Il a donc semblé intéressant aux praticiens pédiatres et pédopsychiatres nantais de combiner cette double approche dans une consultation conjointe neuropédopsychiatrique spécialisée. Avec un recul de quatre ans, ce poster se propose de présenter une analyse rétrospective de ces consultations (une centaine), de la demande initiale à l'orientation finale.

P264

Migration digestive et extériorisation anale du cathéter distal de la valve de dérivation ventriculo-péritonéale chez un nourrisson

S. Blibech^a, N. Meftah^a, H. Bouzidi^a, N. Kasdallah^a, I. Bennour^b, A. Sallami^b, M. Yedeas^b, M. Doagi^a

^aService de Néonatalogie et Réanimation Néonatale. Hôpital Militaire, Tunis, Tunisie

^bService de Neurochirurgie. Hôpital Militaire, Tunis, Tunisie

Objectif. – La probabilité de défaillance mécanique d'une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) du LCR dans la cavité péritonéale varie dans le temps. Elle est évaluée à 30 % pendant l'année qui suit la mise en place du shunt et à 70 % après 10 ans de fonctionnement. Les migrations, sont rares, elles représentent 8,8 % de ces complications. Nous rapportons l'observation d'une migration digestive de la valve de DVP chez un jeune nourrisson.

Patient et méthode. – Il s'agit d'un nouveau-né de sexe féminin qui a été transférée à J20 de vie d'un service de neurochirurgie pour une cure d'hydrocéphalie. Elle a été opérée à J4 de vie d'un spina bifida aperta paralytique compliqué d'une méningite purulente nosocomiale mal traitée. L'examen à l'admission découvre une plaie de cure de myéломéningocèle propre, une paralysie flasque avec incontinence sphinctérienne, une déformation du crâne en plagiocéphalie par synostose de la suture coronale gauche. Le bilan infectieux découvre une méningite purulente à enterobacter cloacae jugulée après 21 jours d'antibiothérapie. L'hydrocéphalie était évolutive à l'admission et une DVP a été mise en place à J 45 de vie avec des suites simples et une sortie à l'âge de 2 mois 9 jours. Elle a été ré hospitalisée à l'âge de 4 mois et ½ pour une extériorisation anale du cathéter distal de la valve sans complication infectieuse cérébro-méningée associée ayant justifié le retrait et la mise en place d'une dérivation externe. L'enfant décède 2 jours après par une poussée aigue d'hydrocéphalie.

Conclusion. – Les complications mécaniques des valves de DVP paraissent essentiellement dépendantes du type de matériel implanté sans que l'on dispose pour autant de dispositifs dont l'utilisation conduirait à un risque zéro. Les

auteurs rappellent les principales complications mécaniques des DVP, les mécanismes de migration et leur prévention.

P265

Pédiatrie en 2ème cycle : sensibilisation optionnelle, formation intégrée

M. Voisin, P. Amedro

CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Objectifs. – La réforme de la deuxième partie du deuxième cycle des études médicales mise en place par l'arrêté du 10 Octobre 2000 a instauré d'une part un enseignement basé sur la transversalité, d'autre part des modules optionnels. Le rapport du 10 Avril 2006 (Vital-Durand) de la Commission Pédagogique Nationale des Etudes Médicales a fait état d'un accueil souvent réservé de ces propositions dans les UFR, avec des aménagements très différents selon les sites. L'organisation de l'enseignement de la pédiatrie dans l'UFR de Médecine de Montpellier-Nîmes est présentée.

Méthodes. – 1-Formation intégrée : l'inventaire des items concernant l'enfant au sein du programme des épreuves classantes nationales (ECN) a permis de constater leur dispersion au sein de plusieurs modules transversaux. Pour une meilleure cohérence, tout en maintenant l'intitulé des deux principaux modules à contenu pédiatrique (de la conception à la naissance : 11, maturation : 3), l'ensemble de ces items ont été regroupés au sein d'un module intégré "Gynécologie-Obstétrique / Pédiatrie", positionné en DCEM3, d'une durée de 4 mois et demi, au cours duquel les étudiants effectuent une permutation entre les deux disciplines. Les modalités d'enseignement au sein de ce module ont été adaptées à la docimologie des ECN (cas cliniques). 2-Le module optionnel "santé de la mère et de l'enfant" est proposé aux étudiants de DCEM2 sous la forme de 5 demi-journées de sensibilisation, trois pour la pédiatrie, une pour la pédo-psychiatrie, une pour l'obstétrique.

Résultats. – L'évaluation des résultats est complexe, partiellement reflétée par le classement de l'UFR aux ECN. Les évaluations préliminaires du module font apparaître une satisfaction des étudiants, une fréquentation moyenne des enseignements correcte. Concernant le module optionnel, il est choisi par plus de la moitié des étudiants parce qu'ils envisagent une orientation vers la pédiatrie.

Conclusion. – L'organisation de l'enseignement de la pédiatrie en deuxième cycle a été conçue pour une formation intégrée cohérente de l'ensemble des étudiants, mais aussi pour susciter des vocations à une orientation pédiatrique ultérieure.

SFP / Hépatologie, gastro-entérologie et nutrition

P266

Efficacité d'un lait infantile contenant 2g d'amidon pour 100mL chez des nourrissons de moins de 3 mois présentant des régurgitations

B. Chevallier^a, V. Fourmier^b, E. Lachambre^c, B. Logre^d, F. Ceccato^e, L. Beck^c, G. Hui Bon Hoa^f, M. Sznajder^a, L.D. Van Egroo^c

^aHôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France

^bCabinet de pédiatrie, Lyon, France

^cLaboratoires GUIGOZ, Marne la Vallée, France

^dCabinet de pédiatrie, Floirac, France

^eCabinet de pédiatrie, Tresses, France

^fCabinet de pédiatrie, Cestas, France

Objectif. – Vingt à vingt-cinq pour cent des parents consultent au moins une fois un médecin pour des régurgitations du nourrisson. Celles-ci concernent aujourd'hui 50 % des nourrissons de moins de 3 mois, 66 % à 4 mois et persistent chez 5 % des nourrissons à 1 an, alors évocatrices de RGO (1). Dans tous les autres cas, une prise en charge hygiéno-diététique, avec notamment la prescription d'un lait infantile épaissi est généralement suffisante.

Conformément aux recommandations qui imposent de vérifier les bénéfices attendus de toute nouvelle préparation infantile, l'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'une formule épaissie dans la prise en charge des régurgitations avant l'âge de 3 mois.

Patients et méthodes. – Cette étude ouverte et multicentrique concernait des nourrissons en bonne santé, nés à terme, âgés de moins de 3 mois et présentant des régurgitations à l'inclusion (J0). Ces nourrissons ont reçu durant 30 jours

consécutifs un lait pour nourrissons, épaissi à l'amidon (2g/100mL). L'évolution des régurgitations a été évaluée à partir de la fréquence des biberons régurgités, exprimée en % du nombre de repas par 24h. Le score de l'échelle de «Vandenplas» (2) a permis de quantifier l'importance de ces régurgitations à chaque visite : J0, J15 et J30.

Résultats. – Soixante-quatre nourrissons, âgés de 50.821.6 jours, ont été inclus. La fréquence des régurgitations, évaluée à 80,3 % à l'inclusion, a diminué significativement à J3, J15 et J30 et était respectivement de 40,1 %, 40,2 % et 37,2 % ($p < 0,0001$). 30 % des nourrissons ne régurgitaient plus à J30. De la même façon, une diminution significative du score de «Vandenplas» a été observée de 1,9 à J0 à 0,9 à J30 ($p < 0,0001$).

Conclusion. – La prise en charge de ces nourrissons avec un lait infantile épaissi à l'amidon (2g/100mL) a permis une amélioration rapide des régurgitations, avec une diminution de la fréquence de 50 % dès les 3 premiers jours et une persistance de l'effet dans le temps. Ces résultats confortent les recommandations de l'ESPGHAN et permettent de recommander la formule à l'étude en cas de régurgitations du nourrisson.

[1] Gottrand F. La revue du Praticien, 2007, vol 57.

[2] Vandenplas Y et al. Eur J Pediatr 1994;153:419-23.

P267

Alimentation du nourrisson de mère VIH positif : connaissances des mères
Y. Vierin^a, NZAME^a, L. Imboua^b, L. Imboua^b, D. Gahouma^a, S. Ategbou^a, A. Moussavou^a

^aFaculté de médecine, Libreville, Gabon

^bOMS, Libreville, Gabon

Depuis quelques années, l'épidémie de VIH est une problématique dans la pratique de l'allaitement.

Objectif. – Évaluer les connaissances des femmes dans l'alimentation de l'enfant né de mère VIH positif.

Méthodologie. – Il s'est agi d'une enquête prospective conduite dans les formations sanitaires de Libreville et de Mouila du 1er au 15 août 2005. Le formulaire de suivi de l'OMS pour le conseil en allaitement, alimentation infantile et VIH a été utilisé pour le recueil des données.

Résultats. – Deux cent cinquante mères ont été interrogées. Elles avaient reçu des conseils sur l'allaitement dans 76,6 % des cas, ceux-ci avaient été donnés principalement par des agents de santé (98,1 %). Selon les mères, le lait conseillé pour les nourrissons était le lait maternel dans 98 % des cas ; son importance était liée à sa qualité nutritive (100 % des cas), ses propriétés anti infectieuses (59 %), son faible coût (41,8 %) : la transmission du VIH pendant l'allaitement serait de (51,2 %). Les mères citaient les substituts de lait maternel pour alimenter un enfant né de mère VIH positif (77,6 %) ou ne savaient pas comment l'alimenter (17,8 %). Au cas où la mère séropositive déciderait malgré tout d'allaiter son enfant, 55,3 % des femmes conseillaient l'arrêt rapide de l'allaitement aussitôt qu'un moyen de substitution serait trouvé. Selon elles, le danger d'allaiter et de donner des substituts de lait maternel résidait dans le fait qu'il y a plus de risque de contamination du bébé (46,1 %) ou du fait qu'il pourrait préférer le lait de sa mère (82 %). Les mères connaissaient leur statut dans 67,8 % des cas, celles qui ne connaissaient pas le leur étaient prêts à faire le test de dépistage dans 80,5 % des cas.

Conclusion. – Ce travail nous a permis d'évaluer les connaissances des mères dans l'alimentation de l'enfant né de mère VIH positif. Ces informations sont insuffisantes et devraient être données dans toutes les structures sanitaires et dans les communautés.

P268

Étude des pratiques d'alimentation du nourrisson et du jeune enfant à l'hôpital de Bé au Togo

C. Ouedraogo^a, A. Abdou-Rahamane^a, O. Mouterde^b

^aCHU Tokoin, Lomé, Togo

^bHôpital Charles Nicolle, Rouen, France

Objectifs. – Dans le but d'obtenir des données de base avant la mise en oeuvre de la stratégie nationale pour l'alimentation du nourrisson et du jeune enfant, nous avons mené du 1er avril au 30 juin 2006 une enquête transversale auprès de 209 couples mère-enfant reçus à l'antenne de vaccination de l'hôpital de référence du district numéro 3 de Lomé.

Patients et méthodes. – Les paramètres étudiés ont été les pratiques alimentaires et les caractéristiques socio-démographiques des parents, les critères anthropométriques des enfants.

Résultats. – À la naissance, 13,1 % des enfants étaient mis au sein moins d'une heure après la naissance. Les enfants nés par césarienne ont reçu plus souvent un substitut du lait maternel comme premier aliment ($p = 0,0001$). Le taux d'allaitement maternel exclusif était de 72,7 % avant six mois. La durée de l'allaitement était de 16,8 mois ($\pm 7,3$). L'âge de la diversification était de 6,32 mois ($\pm 1,42$). Un enfant sur quatre avait reçu un aliment de complément avant six mois dont la moitié avant quatre mois. L'insuffisance de lait était avancée dans 69 % des cas pour justifier cette diversification précoce. Le plat familial était introduit autour de huit mois. Les principaux aliments de complément consommés par les enfants étaient de la bouillie de faible densité énergétique (76 % des enfants) et le plat familial (70 %). La consommation de protéines, fruits et légumes était très faible. La prévalence du retard de croissance était de 22 %, l'insuffisance pondérale de 38 %.

Conclusion. – Il paraît urgent au Togo de renforcer, des messages ciblés sur l'allaitement et l'alimentation de complément pour aider les mères à assurer une pratique optimale d'alimentation et un meilleur état nutritionnel à leurs enfants.

P269

Étude du statut en oligoéléments d'enfants atteints de mucoviscidose

A. Cailho^a, O. Mouterde^a, J. Goullé^b, G. Lainé^b, L. Couderc^a, E. Mallet^a

^aHôpital Charles Nicolle, Rouen, France

^bLaboratoire de Pharmaco-Toxicologie, Montivilliers, France

Objectifs. – Notre étude vise à comparer les taux de 28 oligoéléments essentiels et non essentiels chez des enfants atteints de mucoviscidose et des témoins d'âge comparable et à discuter du bien fondé de la supplémentation réalisée dans certains centres, dont les bases sont peu étayées scientifiquement à ce jour (peu d'études, faibles effectifs, nombre restreint d'oligoéléments mesurés).

Population et méthodes. – Nous avons inclus des enfants atteints de mucoviscidose, à l'occasion d'un bilan annuel. Dans le même temps, nous avons constitué un groupe témoin, indemne de toute pathologie digestive, permettant la comparaison en l'absence de normes pédiatriques. La technique utilisée était une torche à plasma couplée à un spectromètre de masse (ICS-MS Thermo Electron X7).

Résultats. – Notre groupe malade comprend 19 enfants atteints de mucoviscidose, d'âge moyen 10.47 ans (3 à 17 ans). Les 16 enfants insuffisants pancréatiques du groupe avaient reçu des oligoéléments jusqu'à l'âge de 18 mois. Nous avons inclus 16 témoins d'âge comparable (âge moyen 10.47 ans, de 6 mois à 16 ans). Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les taux d'oligoéléments essentiels des malades et des témoins. Les corrélations avec l'insuffisance pancréatique ou l'état respiratoire n'ont donc pas été étudiées. Il existe toutefois chez les malades des taux significativement supérieurs de cobalt et d'argent, oligoéléments non essentiels. Ces taux étaient inférieurs aux taux toxiques, et les composés ne sont pas présents dans les médicaments pris.

Conclusion. – Soit il n'existe pas de carence chez les enfants malades sous extraits pancréatiques, soit elle a été corrigée par la supplémentation systématique initiale (et resterait dans ce cas corrigée avec un recul de 18 mois à 15 ans). Des études ultérieures pourraient montrer si la supplémentation jusqu'à 18 mois est responsable de l'absence de carence ou si elle ne s'avérait pas nécessaire, voire même s'il existait un risque de surcharge durant la supplémentation.

P270

Étude Multicentrique de l'efficacité d'une formule sans lactose et enrichie en saccharomyces boulardii (SB) dans la diarrhée aiguë de l'enfant

B. LE Luyer^a, G. Makhoul^b, J.F. Duhamel^c

^aGroupe hospitalier, Le Havre, France

^bHôpital Youssef, Halba-Akkar, Liban

^cCHU, Caen, France

But. – Le but était de comparer, dans une étude multicentrique contrôlée, l'efficacité d'une formule sans lactose et enrichie en *Saccharomyces boulardii* (SB) par rapport à une formule standard, chez le nourrisson présentant une diarrhée aiguë.

Méthode. – 70 nourrissons âgés en moyenne de 163 j + 11.7 présentant une diarrhée comportant en moyenne 6.6±0.4 selles par jour ont reçu après randomisation, soit par une formule normale (34), soit une formule dé lactosée et enrichie en SB (36). La composition pour la formule normale (Novalac® 1er âge) par 100ml est de 7.2 g glucide dont 5.1 lactose, 1.6 g protéine, 3.3 g lipide, valeur calorique 65 Kcal, celle de la formule SB (Diarinova®) 7.1 g glucide dont lactose trace, 2.3 g protéine, 2.7 lipide, valeur calorique 61.9 et 26 mg de Saccharomyces boulardii. La durée de la diarrhée a été définie comme le délai d'apparition de la première selle molle.

Résultats. – À l'inclusion, les paramètres suivants : l'âge, le poids, le nombre de selles par jour ne diffèrent pas dans les 2 groupes. 15 diarrhées à rotavirus sont comptabilisées dans le groupe SB, 13 dans le groupe contrôle. La durée de la diarrhée depuis l'inclusion est significativement réduite, dans le groupe SB (35.4 ± 3.7 h) vs lot standard (67.1 ± 5 h p < 0.001) ainsi que depuis la prise de formule 53 ± 6 h vs 38 ± 4.2 h p < 0.01. Le gain pondéral journalier moyen est significativement plus élevé dans le groupe SB que dans le groupe contrôle (74.2 ± 26.4 vs 23.7 ± 6.7 p < 0.05). En revanche, la consommation de SRO est plus importante dans le groupe contrôle, de lait dans le groupe SB mais la différence n'est pas significative. Le nombre de selles à J4 J5 et J6 reste significativement plus important dans le groupe contrôle que le groupe SB. A la copro de contrôle 10 jours après la sortie, il n'existe pas de Saccharomyces boulardii dans les selles du groupe SB.

Conclusion. – Chez le nourrisson peu déshydraté le recours à une formule dé lactosée et enrichie en SB réduit de façon significative la durée de la diarrhée et permet un rattrapage pondéral plus important que celui obtenu avec une formule standard.

P271

La malnutrition en banlieue dakaroise : déterminants et résultats de la prise en charge

S. Diouf, O. Ndiaye, A. Diallo, M. Sarr
Université, Dakar, Sénégal

Objectifs. – Identifier les facteurs favorisant la malnutrition

Decrire l'évolution des paramètres cliniques et anthropométriques au cours de la réhabilitation nutritionnelle.

Patients et méthodes. – De mai à octobre 2006, auprès de 115 enfants malnutris nous avons réalisé cette étude au niveau du centre de récupération et d'éducation nutritionnelle de l'institut de pédiatrie sociale situé dans la banlieue de dakar. Les paramètres étudiés étaient d'ordre socio-économique, clinique et anthropométrique. Ces deux derniers paramètres ont été évalués à J0, J7, J14, J21, J28.

Résultats. – La malnutrition observée était a type de marasme (93 %), de kwashiorkor (4,3 %) ou de forme mixte (2,6 %). Les facteurs que nous avons trouvé comme pouvant favoriser la malnutrition étaient l'important taux d'analphabétisme (70,8 %), ainsi que l'état nutritionnel précaire des mères (41,6 %). Par contre chez les enfants la forte prévalence du faible poids de naissance (25,3 %) ainsi que de la diarrhée sur les 30 derniers jours (70,4 %) avaient contribué à la malnutrition. Les enfants malnutris avaient fréquemment un retard (22,6 %) ou une perte des acquisitions motrices (11,3 %). Au cours de l'évolution, la prévalence de la malnutrition sévère (PB < 12, 5cm) était de 89,4 % à J0, 33 % à J21 et 10,6 % à J28. Initialement estimé à 28,7 % à J0, nous n'avons observé aucun cas de malnutrition grave à J28 selon l'indice de kanawati. La vitesse de croissance était de 5,45 g/kg/j la première semaine, 8,55 g/kg/j la deuxième semaine et 10,4g/kg/j la quatrième semaine. Cette vitesse de croissance était plus importante dans la tranche d'âge 6-11 mois estimée à 11,9 g/kg/j à la quatrième semaine. Le taux d'abandon était élevé (32,3 %) et la létalité faible (0,9 %).

Conclusions. – Les formes cliniques de malnutrition plus corrélée à la pauvreté (marasme) ont pris de l'importance. L'amélioration de nos protocoles de renutrition est nécessaire car la vitesse de croissance souhaitée d'au moins 10g/kg/j n'est atteinte qu'au terme de la quatrième semaine.

P272

Bénéfice de l'allaitement maternel en chirurgie viscérale

C. MAURAGE, C. Caillaud, H. Lardy, M. Renou, F. Veaux
CHU, Tours, France

L'allaitement maternel est conseillé et encouragé en pédiatrie pour ses nombreux bénéfices. En chirurgie et gastro-entérologie pédiatriques on utilise aussi la capacité du lait de mère à accélérer le transit. Peu de travaux précisent ce bénéfice. Nous avons mené une étude prospective sur 4 mois dans le service de chirurgie pédiatrique, étude destinée à mesurer le retentissement de l'allaitement sur la prise en charge des nourrissons : durée de jeûne peri-opératoire, délai de reprise de transit. Un des objectifs secondaires a été de mesurer le retentissement de l'hospitalisation sur l'allaitement.

La méthodologie employée a consisté à remplir à l'insu des prescripteurs une fiche en prospectif pour tous les nourrissons opérés comparant ceux allaités au sein et ceux nourris par un lait artificiel. Un entretien semi dirigé portant sur le vécu de l'allaitement était conduit auprès des mères par une même personne et par contact tel ensuite. En 4 mois 38 nourrissons ont été inclus (18 nourris au biberon / 10 au sein). Il apparaît une reprise de transit et des durées de jeûnes plus courtes au sein. Un sous groupe homogène des 18 bébés (bb) de moins de 3 mois a fait l'objet d'une analyse détaillée.

Les 2 groupes de 9 bb ne sont pas différents pour les PN termes ages mais la durée de jeûne moyenne en heure est plus courte (10.22/32.33) ainsi que la reprise transit (8.83/21.77). La présence maternelle mesurée sur 21h auprès du bb est renforcée (17/12h) et ce malgré un éloignement kilométrique moyen supérieur (135/40.5) un seul allaitement a été interrompu peu après la sortie (15j).

Cette étude préliminaire menée sur une courte période confirme que les prises en charge des nourrissons diffèrent selon le mode d'allaitement. L'allaitement maternel apporte un bénéfice réel en terme de transit mais aussi de présence maternel. Un travail plus vaste mérite d'être mis en route pour compléter ces données.

P273

Le poids à l'âge de 3 ans est corrélé à l'apport énergétique de la naissance à l'âge de 4 mois

D. Turck^a, L.D. Van Egroo^b, P. Robiliard^c, L. Beck^b, J.L. Maurin^d, C. Kempf^e, J.P. Bernet^f, J. Marx^g, C. Grillon^h, E. Lachambre^b

^aClinique de Pédiatrie, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

^bNestlé Nutrition France, Noisiel, France

^cCabinet de Pédiatrie, Reims, France

^dCabinet de Pédiatrie, Marseille, France

^eICD, Strasbourg, France

^fCabinet de Pédiatrie, Lambersart, France

^gCabinet de Pédiatrie, Marcq en Baroeul, France

^hMaternité, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Objectif. – Nous avons observé dans un travail précédent qu'une préparation pour nourrissons contenant 1,8 g de protéines pour 100 kcal (PN 1,8) et dont l'aminogramme avait été optimisé de façon à améliorer l'utilisation protéique, permettait d'obtenir une croissance staturo-pondérale durant les 4 premiers mois de vie comparable à celle observée avec une préparation pour nourrissons contenant 2,6 g de protéines pour 100 kcal (PN 2,6). Malgré un apport en protéines significativement plus bas dans le groupe PN 1,8 jusqu'à l'âge de 4 mois, aucune consommation compensatoire n'avait été observée. Au contraire, le volume consommé et l'apport calorique quotidien étaient significativement plus faibles dans le groupe PN 1,8. L'objectif de cette étude observationnelle était d'évaluer l'influence des apports énergétique et protéique des 4 premiers mois de vie sur la croissance de l'enfant jusqu'à l'âge de 3 ans.

Patients et méthodes. – Les nourrissons avaient au préalable été inclus dans une étude randomisée, en double aveugle et avaient reçu de façon exclusive soit PN 1,8, soit PN 2,6 durant 120 jours consécutifs depuis la naissance. Leur croissance a ensuite été évaluée jusqu'à l'âge de 3 ans. Les poids et taille ont ainsi été mesurés à 1, 2 et 3 ans et l'index de masse corporelle (IMC) a été calculé.

Résultats. – 21 enfants du groupe PN 2,6 et 16 enfants du groupe PN 1,8 ont été suivis jusqu'à l'âge de 3 ans. La croissance n'a pas été significativement différente entre les 2 groupes. A 3 ans, les résultats du groupe PN 2,6 étaient les suivants : gain pondéral quotidien (P) depuis la naissance : P=10,91,3 g ; gain en taille quotidien (T) depuis la naissance : T=0,440,04 mm ; IMC=15,81,5 ; et dans le groupe PN 1,8 : P=10,41,7 g ; T=0,420,02 mm, IMC=16,11,5. Néanmoins, nous avons trouvé une relation significative (p=0,014) entre l'apport énergétique quotidien de la naissance à l'âge de 4 mois et le poids à l'âge de 3 ans.

Conclusion. – Quelle que soit la teneur en protéines de la PN (1,8 ou 2,6 g/100kcal) reçue depuis la naissance jusqu'à l'âge de 4 mois, la croissance était similaire dans les 2 groupes jusqu'à l'âge de 3 ans. Par contre, l'apport énergétique moyen quotidien depuis la naissance jusqu'à l'âge de 4 mois a été corrélé positivement avec le poids à l'âge de 3 ans.

P274

Passage chez l'adulte des enfants et adolescents suivis pour Maladies Inflammatoires

P. Jantchou, V. Bonnin
CHU, Besançon, France

Introduction. – L'objectif de ce travail était d'évaluer les modalités de passage chez l'adulte des enfants et adolescents suivis pour Maladies Inflammatoires Cryptogéniques Intestinales (MICI).

Population et méthodes. – Un questionnaire était adressé aux gastroentérologues pédiatres de France et de Belgique avec 31 questionnaires reçus soit un taux de réponse de 62,5 %.

Les données recueillies concernaient les facteurs conditionnant le transfert, les modalités de réalisation et la satisfaction dans le processus de transfert.

Les données ont été recueillies sous EXcel 2002 et analysées sous logiciel Epi-Info. **Résultats.** – 30 questionnaires étaient exploitables. La majorité des répondants travaillaient en Centre Hospitalier Universitaire.

Les éléments déterminant du transfert étaient l'âge, la fin de la croissance, de la puberté puis la maturité. Dans 79,3 % des cas le transfert se faisait en période de rémission clinique. L'annonce d'un futur transfert était faite pour 72,5 % des praticiens entre l'âge de 15 et 17 ans avec un délai entre l'annonce du transfert et sa réalisation de 1 an en moyenne.

La moyenne de l'âge maximal de transfert était de 20,7 ans et la moyenne de l'âge minimal de 16,4 ans avec des intervalles très larges entre les répondants mais pas de différence significative selon l'expérience du praticien ($p = 0,822$ et $p = 0,351$).

Le transfert était direct, sans consultation commune ou alternée dans 60 % des cas.

La majorité des gastroentérologues pédiatres étaient globalement satisfaits du processus de transfert (pas de différence significative selon l'expérience du praticien : $p = 0,164$).

Pour la moitié des praticiens un ou plusieurs obstacles mineurs sont rencontrés comme l'opposition du patient ou de la famille, la difficulté d'organiser une consultation commune.

Conclusion. – L'analyse de l'étude met en évidence les différences de pratiques et les difficultés d'organiser le transfert d'un jeune patient vers un gastroentérologue adulte. La mise en place de «recommandations» de consensus serait intéressante. A ce travail pourrait s'ajouter une évaluation du transfert par les gastroentérologues adultes et une étude du vécu des patients.

P275

Évolution de la résistance primaire de Helicobacter pylori (H. pylori) chez l'enfant sur une période de onze ans

N. Kalach^a, L. Serhal^a, F. Campeotto^b, M. Bergeret^b, E. Dehecq^c, C. Spyckerelle^a, A. Decoster^c, M.L. Charkaluk^a, J. Raymond^b, C. Dupont^b

^aHôpital St Vincent de Paul, Université Catholique, Lille, France

^bHôpital Cochin-St Vincent de Paul, Paris, France

^cHôpital St Philibert, Université Catholique, Lille, France

Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence de la résistance primaire de Helicobacter pylori (H. pylori) à l'amoxicilline, au métronidazole et à la clarithromycine chez l'enfant et son évolution sur une période de onze ans.

Patients & méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre 1994 et 2005 incluant 377 souches de H. pylori isolées chez des enfants (186 filles et 191 garçons) âgés 11.6 ± 4.5 (1 mois-18 ans) et présentant une gastrite. Les souches de H. pylori étaient considérées résistantes à l'amoxicilline, au métronidazole et à la clarithromycine pour des CMI > 0.5 mg/l, >8 mg/l et >1 mg/l respectivement. Tous les enfants vivaient en France depuis au moins 18 mois et étaient originaires d'Europe, d'Afrique du Nord & Proche Orient, d'Afrique Noire ou d'Asie.

Résultats. – Toutes les souches de H. pylori étaient sensibles à l'amoxicilline (CMI médiane de 0.01 mg/l ; 0.010-0.190). Parmi les 377 souches, 138 (36.7 %) étaient résistantes au métronidazole avec une CMI médiane de 32 mg/l (8-256) et 86 (22.8 %) à la clarithromycine avec une CMI médiane de 112 mg/l (2-256). Une double résistance au métronidazole et à la clarithromycine était retrouvée chez 30 (7.9 %) enfants. L'analyse univariée montrait que les souches de H. pylori étaient significativement plus sensibles à la clarithromycine chez des enfants originaires d'Afrique du Nord & Proche Orient que chez les enfants européens, OR 0.45, 95 % IC 0.27-0.74, $p = 0.002$ et OR 2.13, 95 % IC 1.32-3.46, $p = 0.002$ respectivement. Les niveaux de résistance étaient les plus élevés en 1995 pour le métronidazole (62.5 %) et en 2001 pour la clarithromycine (33 %). L'analyse multivariée a montré que seul le niveau de résistance des souches de H. pylori au métronidazole a varié significativement. Il a diminué entre la période 1994-98 vs 1999-2005 de 47.3 % à 32.07 % (OR = 0.42, 95 % IC 0.26-0.67, $p = 0.001$).

Conclusion. – Cette étude confirme la résistance primaire élevée de H. pylori au métronidazole et à la clarithromycine chez l'enfant contrasté avec une diminution significative de la résistance au métronidazole avec le temps (période 1999-2005).

P276

Traitement séquentiel de l'infection à Helicobacter pylori chez l'enfant en l'absence d'antibiogramme

N. Kalach^a, L. Serhal^a, F. Campeotto^b, M. Bergeret^b, E. Dehecq^c, C. Spyckerelle^a, A. Decoster^c, J. Raymond^b, C. Dupont^b

^aHôpital St Vincent de Paul, Université Catholique, Lille, France

^bHôpital Cochin-St Vincent de Paul, Paris, France

^cHôpital St Philibert, Université Catholique, Lille, France

Le but de cette étude est d'évaluer le taux d'éradication d'un traitement séquentiel de l'infection à H. pylori chez l'enfant et de connaître l'impact de l'antibiogramme sur le taux d'éradication bactérienne.

Patients et méthodes. – Il s'agissait d'une étude prospective ouverte alternative incluant 28 enfants dyspeptiques présentant des douleurs abdominales récurrentes ($n=21$), un reflux gastro-œsophagien ($n=6$), et une hématurie ($n=1$). L'infection à H. pylori était prouvée par l'examen histologique et la culture des biopsies gastriques. Un antibiogramme était réalisé. Un premier groupe d'enfants ($n=13$, 10.3 ± 2.3 ans) recevaient un traitement séquentiel de 10 jours associant oméprazole et amoxicilline les 5 premiers jours, puis oméprazole, clarithromycine, et métronidazole les 5 jours suivants sans connaître les résultats de l'antibiogramme. Un deuxième groupe d'enfants ($n=15$, 11.5 ± 3.4 ans) recevait un traitement standard de 7 jours, associant oméprazole, amoxicilline, clarithromycine ou métronidazole selon les résultats de l'antibiogramme. Ce dernier traitement, oméprazole, amoxicilline, et métronidazole, était prolongé à 14 jours en cas de double résistance au métronidazole et à la clarithromycine. L'éradication de l'infection à H. pylori était contrôlée par le test respiratoire à l'urée 13C (TRC).

Résultats. – La compliance était > 80 %. Aucun patient n'a été perdu de vue. Le taux d'éradication était de 11/13 (84.61 %), pour le traitement séquentiel et de 12/15 (80 %) pour la triple thérapie standard adaptée, $p = ns$. Les enfants recevant le traitement séquentiel présentaient 6 souches résistantes au métronidazole, 1 résistante à la clarithromycine et 1 souche résistante aux deux antibiotiques vs respectivement 7,7, et 3 souches pour le second groupe.

Conclusion. – Chez l'enfant, le traitement séquentiel administré indépendamment de la résistance de H. pylori présente un taux d'éradication bactérienne comparables à celui de la triple thérapie adaptée. Ce protocole séquentiel pourrait être suggéré en tant que traitement de 1ère ligne lorsque la réalisation d'un antibiogramme de H. pylori n'est pas possible.

P277

Hépatite C et grossesse chez des patientes usagers de drogues

L. Martigne, A. Delplanque-Djoehana, L. Enel-Behbahani, D. Thibault, H. Aftisse, Y. Hammou, V. Canva-Delcambre, F. Gottrand
Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

Introduction. – Le suivi médical des patientes faisant usage de drogues est difficile. Le but de cette étude était de déterminer les facteurs influençant la

prise en charge et le devenir de la mère et l'enfant, chez des patientes enceintes usagers de drogues porteuses de l'hépatite C.

Patients et méthodes. – Tous les dossiers de femmes enceintes consommatrices d'héroïne ou cocaïne, porteuses de l'hépatite C ayant été prises en charge au sein de notre hôpital entre 2000 et 2003 (72 femmes et 83 enfants) ont été étudiés rétrospectivement. Les données recueillies concernaient l'hépatite C maternelle, la prise en charge de la grossesse, le devenir du nouveau-né pendant sa première année et les facteurs susceptibles d'influencer le suivi des mères et des enfants.

Résultats. – 29 grossesses bénéficiaient d'un bon suivi (au moins 3 échographies et 7 consultations), 3 n'en avaient aucun. Les facteurs significativement associés au bon suivi de la grossesse étaient l'absence d'antécédents judiciaires, la consommation associée d'autres drogues qu'héroïne ou cocaïne, un emploi et une situation familiale stables.

38 femmes avaient une hépatite C active, 4 étaient co-infectées par le VIH.

Parmi les 54 sérologies d'enfants retrouvées à un an, 5 étaient positives. Un enfant était reconstruit positif et suivi pour une hépatite C, un autre était perdu de vue. Aucun enfant de mère porteuse du VIH n'était positif pour le VIH, 3 étaient négatifs pour l'hépatite C, une sérologie hépatite C n'était pas trouvée.

Le suivi (évalué par la réalisation d'au moins une sérologie hépatite C à un an) était meilleur lors des 61 suivis en protection maternelle et infantile (PMI) et des 18 allaitements maternels.

Conclusion. – Il semble exister une amélioration globale de la prise en charge médicale de ces grossesses depuis quelques années. Des « facteurs de compliance » tels que situation sociale, familiale, judiciaire ou modalités de toxicomanie ont été identifiés. Le suivi de l'enfant est amélioré par la prise en charge en PMI qui est l'occasion d'établir un réseau multidisciplinaire autour de la mère et de son enfant. Ceci semble primordial au cours d'une période qui est souvent l'occasion pour les mères de renouer avec le réseau de soins.

P278

Intérêt de la splénectomie partielle dans la prise en charge de l'hypertension portale au cours de la mucoviscidose

P. Reix^a, D. Louis^b, M.L. Pham Duc^c, J.P. Chazalotte^d, I. Durieu^e, J. Fiegelson^f, G. Bellon^a

^aC.R.C.M. Pédiatrique, Lyon, France

^bLyon, France

^cHôpital Debrousse, Lyon, France

^dC.R.C.M., Giens, France

^eC.R.C.M. Adulte, Lyon, France

^fParis, France

Objectif de l'étude. – Revoir, à moyen et long terme, les effets d'une splénectomie partielle (SP) et de ses complications éventuelles chez des patients souffrant d'hypertension portale (HTP) en relation avec une atteinte hépatique au cours de la mucoviscidose.

Méthodes. – Sur une période de 30 ans, les données de 19 patients (13 hommes), âgés de 7 à 23 ans (moyenne : 15 ans ; médiane : 16 ans) ont été revues. Tous les patients ont bénéficiés d'une SP pour hypersplénisme et HTP sévère sans insuffisance hépatocellulaire.

Résultats. – La SP a été un échec dans 3 cas sur 19, ne modifiant pas ou n'empêchant pas la réapparition de l'HTP dans l'année suivante. Chez tous les autres patients, l'HTP et l'hypersplénisme, ainsi que les tests hépatiques ont été améliorés sur des périodes prolongées.

Avec un recul de 1 à 20 ans (moyenne : 7,9 ans ; médiane : 5 ans), 11 patients étaient encore en vie et stables sur le plan hépatique. Un patient est décédé d'insuffisance respiratoire dix ans après la SP, alors que l'HTP était stable. Chez deux autres patients, l'HTP est réapparue respectivement à 5 et 6 ans après la SP. Un des patients est décédé d'insuffisance respiratoire 8 ans après la SP, l'autre a bénéficié d'une greffe hépatique et bi-pulmonaire 8 ans après la SP, et est vivant. Enfin, chez deux patients, l'évolution s'est faite faire une insuffisance hépatique, sans reprise de l'HTP à 3 ans et à 8 ans.

Conclusions. – Nos résultats indiquent que la SP est réalisable et bien tolérée techniquement sans morbidité ou mortalité associée. Dans tous les cas, cela corrige l'hypersplénisme et les problèmes liés à la splénomégalie. Dans plus de 8 cas sur 10, elle améliore et stabilise durablement l'HTP, les varices œsophagiennes et la fonction hépatique. Elle ne représente pas un obstacle à la réalisa-

tion d'une transplantation hépatique. Elle constitue ainsi une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge de l'HTP chez les patients atteints de mucoviscidose à fonction hépatique conservée. Cela peut éviter ou retarder significativement la transplantation hépatique et ses contraintes.

P279

Le déficit congénital en saccharase isomaltase de 1963 à 2003 (53 cas) : quid novi ?

A. Morali^a, P. Dumond^a, J. Schmitz^b, J.J. Baudon^c, A. Lachaux^d, J.L. Ginies^e, C. Lenaerts^f, J.P. Chouraki^g, J.P. Eckart^h, A. Bornⁱ, F. Huet^j, J. Straczek^a, M. Vidailhet^a

^aHôpital d'enfants CHU Nancy Brabois, Vandoeuvre, France

^bNecker Enfants Malades, Paris, France

^cTrousseau, Paris, France

^dCHU, Lyon, France

^eCHU, Angers, France

^fCHU, Amiens, France

^gCHU, Grenoble, France

^hCHU, Caen, France

ⁱCH, Sarreguemines, France

^jCHU, Dijon, France

Objectif. – Étudier l'évolution (symptomatologie, modalités de diagnostic, traitement) des patients ayant un Déficit Congénital en Saccharase-Isomaltase (DCSI) sur les 40 dernières années : essor de la gastro-pédiatrie, modification de la composition en sucres des préparations pour nourrissons (décret du 1-7-1976 en France, recommandations de l'ESPGAN en 1977).

Méthode. – Étude rétrospective multicentrique des DCSI en France de 1963 à 2003 ; comparaison selon l'année de naissance (avant/ après 1977, par décennie) ; évaluation de la qualité de vie (11 patients).

Résultats. – Cinquante-trois DCSI diagnostiqués (médiane 9,1 mois, 79 % <1 an, délai diagnostique : 3, 6 mois après la 1ère consultation spécialisée). L'âge des premiers signes augmente de 0, 8 mois à 4, 8 mois de 1960-1970 à 1990-2003 (p=0,02), parallèlement au recul de l'âge de diversification (2 vs 4 mois. p=0,048) et à la suppression du saccharose des préparations pour nourrisson, avec moins de déshydratation (44 vs 9 %), mais un poids plus faible (-0,5 vs -1, 8 DS). Progressivement, le breath test (11 vs 64 %) remplace le test de charge en saccharose (89 vs 54 %). La biopsie digestive avec étude enzymatique reste l'étalon-or. Cependant il ne reste actuellement que 2 laboratoires à réaliser cette étude en France. L'âge de la biopsie intestinale diminue (14 à 9,5 mois p=0,03) comme le délai diagnostique (8,9 à 3,4 mois). Une nutrition artificielle est utilisée (25 %), surtout dans les années 80-90. De fait, la croissance se normalise avec le régime d'éviction. Un substitut enzymatique est donné (22 %) : BIMYCONASE[®] n=5, puis SUCRAID[®] n=9, de durée respective 1,5 et 2,8 ans, selon la tolérance du saccharose. L'étude de l'auto-évaluation de la qualité de vie (n=9) montre clairement une amélioration plus rapide avec le substitut enzymatique à M3 et à M12.

Conclusion. – Il s'agit de la plus grande série de DCSI. Il est intéressant de voir comment la modification des habitudes alimentaires et de la composition des laits artificiels a pu influencer l'âge d'apparition des symptômes. De plus, il est important de se souvenir de la présence de saccharose dans la plupart des SRO (5/7 en France). L'acquisition de la tolérance du saccharose pourrait être mieux appréciée par l'étude de la flore saccharolytique intestinale.

P280

Maladie de Wilson (à propos de 12 cas)

M. Lakhdar Idrissi, A. Oulmaati, S. Atmani, L. Elarqam, A. Mouharrou, M. Hida

CHU Hassan II, Fès, Maroc

Introduction. – La maladie de Wilson est une affection métabolique héréditaire liée à l'accumulation de cuivre dans l'organisme. Le but de notre travail est de mettre l'accent sur les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de cette pathologie.

Observations. – Notre étude concerne 12 malades hospitalisés au service de pédiatrie pour maladie de Wilson (7 garçons et 5 filles). Ils sont âgés de 5 à 12 ans. Tous sont issus d'un mariage consanguin. Le tableau clinique est

dominé par les manifestations hépatiques avec ictere dans 9 cas, une hypertension portale dans 8 cas et un syndrome oedemato-ascitique dans 7 cas.. L'examen neurologique est normal. Le diagnostic de la maladie de Wilson est retenu grâce à la confrontation clinique et biologique (cuprémie, cupriurie et céruloplasmine sanguine). Le traitement est basé sur la D-penicillamine. L'évolution est stationnaire sous traitement.

Conclusion. – Le pronostic de la maladie de Wilson dépend de la précocité du traitement. Ceci souligne l'intérêt du diagnostic précoce par le dépistage chez les membres de la famille. Aussi faut-il penser à la maladie de Wilson devant un ictere sans étiologie évidente.

P281

Efficacité et tolérance à long terme du traitement par l'acide cholique dans les déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires

E. Gonzales^a, M.F. Gerhardt^b, M. Fabre^a, O. Bernard^a, E. Jacquemin^a

^aCHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

^bGroupe hospitalier Paris SAINT-JOSEPH, Paris, France

Objectif. – Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires (DSAB) sont des causes de cholestase cirrhogène héréditaire, létales en l'absence de traitement.

Depuis 1990, un traitement par l'acide cholique (AC) est recommandé sans avoir été évalué à long terme. Le but du travail a été d'évaluer de manière prospective l'efficacité clinique, biologique et histologique et la tolérance du traitement à long terme par l'AC dans les DSAB.

Patients et méthodes. – 13 patients avec un déficit en 3 α -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïde oxydoréductase (3 α -HSD), et 2 patientes avec un déficit en Δ 4-3-oxostéroïde 5 α -réductase (Δ 4-3oxo-R). Le diagnostic, établi par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), a été confirmé par génotypage. L'AC a été administré par voie orale à une posologie initiale de 5 à 10 mg/kg.j. L'âge médian des patients au début du traitement était de 51 mois (3-157), la durée médiane de traitement de 10 ans (3,5-13). Une histologie hépatique a été réalisée avant traitement et proposée à 5 ans de traitement.

Résultats. – Chez les 13 enfants avec d'un déficit en 3 α -HSD la biologie, la fonction hépatique, et la stéatorrhée se sont normalisées, et l'hépatomégalie a régressé. Chez les 2 patientes atteintes d'un déficit en Δ 4-3oxo-R l'évolution a été similaire, nécessitant chez une patiente l'ajout d'acide ursodésoxycholique. L'échographie abdominale de contrôle faite chez 13 patients était normale chez 11. Les kystes rénaux observés chez 4 malades avec d'un déficit en 3 α -HSD ont régressé. L'histologie hépatique réalisée chez 11 patients après 5 ans de traitement montrait : l'absence de cholestase et une diminution conséquente de la fibrose. La dose d'AC (50 à 500 mg/j) a été adaptée en fonction de l'analyse des acides biliaires urinaires montrant une diminution importante ou complète des métabolites anormaux caractéristiques des déficits. Aucun effet secondaire grave n'a été observé. Trois grossesses sous traitement se sont déroulées normalement chez 2 patientes.

Conclusion. – L'AC est un traitement efficace et bien toléré à long terme des DSAB, permettant de surseoir à la transplantation hépatique. Une surveillance spécialisée à l'âge adulte est indispensable pour s'assurer de la poursuite d'une évolution favorable.

P282

Nodules hépatiques après dérivation porto systémique pour cavernome sur foie sain chez l'enfant

F. Guerin, D. Pariente, M. Fabre, O. Bernard, F. Gauthier

CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Objectifs. – Des nodules hépatiques peuvent survenir après anastomose portosystémique congénitale ou chirurgicale sur des foies pathologiques chez l'homme. Aucune étude n'a évalué la survenue des nodules hépatiques après dérivation portosystémique sur foie sain. Le but de notre travail est de recenser et caractériser les nodules hépatiques survenant après dérivation portosystémique ou reperfusion portale pour cavernome sur foie sain chez l'enfant.

Matériels et méthodes. – Nous avons réalisé une étude rétrospective de 69 dossiers d'enfants opérés de dérivation portosystémique ou reperfusion portale pour des cavernomes. Leur foie ne présentait pas anomalies histologiques ou d'anomalies à l'échographie pré opératoire non infirmées par l'anatomopatholo-

gie. Nous avons recensé l'apparition d'un nodule hépatique dans le suivi échographique des patients ainsi que leurs caractéristiques histologiques et radiographiques et le type d'anastomose réalisée.

Résultats. – Il s'agissait de 27 filles et 42 garçons. Le type d'intervention comportait une dérivation portosystémique dans 58 cas et une reperfusion portale dans 11 cas. La médiane de durée de suivi était de 32 mois. 7 patients ont eu des nodules hépatiques. Le délai médian entre l'intervention et l'apparition du nodule était de 80 mois. 3 patients ont eu un diagnostic histologique. Le résultat était deux adénomes et une Hyperplasie Nodulaire Focale. Toutes les tumeurs se sont développées sur des anastomoses portosystémiques et aucune sur des reperfusion portales (p=0,07).

Conclusion. – Cette étude a montré que la survenue de nodules hépatiques après dérivation portosystémique pour cavernome porte sur foie sain était fréquente, et justifiait une surveillance à long terme. Des études comparatives sont à mener afin de confirmer la prévalence accrue de ces tumeurs après dérivation portosystémique chirurgicale.

P283

Mode d'action de l'Alginate (Gaviscon) chez le nourrisson vomisseur à alimentation lactée exclusive : étude échographique in vitro et in vivo

C. Dumant-Forest^a, D. Eurin^b, E. Mallet^a

^aCHU Charles Nicolle, Rouen, France

^bService de Radiologie Pédiatrique, Rouen, France

L'Alginate (Gaviscon) est utilisé chez le nourrisson présentant une symptomatologie de reflux. L'administration post-prandiale est recommandée. Cependant, l'absorption d'un biberon de lait neutralise rapidement le PH gastrique pendant 2 h environ. L'action de l'Alginate pourrait être altérée par ce mode d'administration chez le nourrisson au biberon, le "radeau" antireflux ne pouvant alors se former. L'administration pré-prandiale du Gaviscon pourrait au contraire ajouter cet effet "radeau" aux autres modes d'action du Gaviscon. L'échographie permet la mise en évidence du "radeau" selon le mode d'administration. Après une étude in vitro de l'action de l'Alginate en milieu neutre puis acide à différentes concentrations, une échographie a testé le reflux postprandial de 19 nourrissons vomisseurs et étudié l'échostructure du lait ingéré. L'Alginate a été donné d'abord 1/2 h après le biberon et le contenu gastrique a été étudié et comparé à l'aspect obtenu avec une prise d'Alginate 1/4h avant le biberon. Lorsque l'Alginate est administré après le biberon, le lait paraît uniformément plus échogène. Lorsque l'Alginate est donné avant le biberon, il apparaît une zone superficielle plus échogène mobile que l'on peut rapporter au "radeau" attendu par la précipitation des alginates au contact du contenu encore acide de l'estomac. Selon la position de l'enfant le radeau est plus ou moins proche du cardia. Lorsqu'un reflux se produit il intéresse surtout la zone échogène superficielle. L'échographie donne une visualisation directe de l'action de l'Alginate selon l'acidité gastrique. Du fait de la neutralisation rapide du Ph gastrique par l'alimentation lactée exclusive, l'Alginate ne peut développer son plein effet en période post-prandiale. La position proclive de l'enfant est essentielle pour profiter de l'effet "radeau". Pour obtenir un effet maximum de l'Alginate dans le traitement du reflux chez les nourrissons en alimentation lactée exclusive, il conviendrait d'en conseiller l'administration pré-prandiale avec position proclive postprandiale. Rapin JR. La place de Gaviscon dans le traitement symptomatique du RGO AIM 2004 N° 95 ; Chaussade S. Place des alginates dans le traitement du RGO : une réévaluation nécessaire act.Med.Int Gastroentérologie (13) jan 1999.

P284

Données cliniques et manométriques Recto-anales chez les enfants victimes de violences sexuelles

B. Le Luyer, I. Daire, A. Duquenoy

Groupe hospitalier, Le Havre, France

Objectif du travail. – Décrire la présentations clinique et les données manométriques des enfants adressés sur réquisition judiciaire

Données cliniques. – 15 garçons âgés en moyenne de 7 ans 2 mois (valeurs extrême : 6 ans 3 mois-23 ans 8 mois) compose l'effectif. Ces consultations avaient lieu entre 6 mois et 9 ans après l'abus. Dans 1/3 des cas l'abuseur était le père (5 cas). Dans les autres cas, il s'agissait d'une tierce personne. La péné-

tration était avéré dans 13 cas et associée à des fellation dans 3 cas sur 13. Sur le plan clinique divers symptômes pouvait être isolés ou associés : anite dans 4 cas dont 1 cas avec béance anale, 2 cas de béance anale isolée, fissure anale dans 2 cas avec douleur. Il n'existait pas d'encoprésie, de constipation, ni de condylome.

Données manométriques. – Le réflexe anal inhibiteur existait dans tous les cas pour un volume de distension normal (10 ml) dans 13 cas, plus élevé dans 2 cas. L'amplitude de relâchement provoqué par la distension rectale était normal proportionnel au volume distendant. La sensibilité rectale à la distension rectale est normale dans 4 cas (>30-<100), exacerbée dans 9 cas et abolie dans un seul cas. La contraction volontaire, sollicitée en fin d'épreuve a pu être obtenue chez 12 patients. Elle était inférieure à 80 cm d'H₂O dans 2 cas. Il existe un anisme dans 7 cas et correspond soit, à une absence de relaxation lors de l'expulsion de la sonde (2cas) soit à une contraction réflexe (5 cas).

Conclusion. – Ces données, normalité du seuil de perception consciente, volume de distension élevé, présence d'un anisme dans un cas sur deux conforte les données de littérature adulte récente (AM Leroy Dig Dis Sc 1995). L'exploration manométrique correctement interprétée, peut être utile à la manifestation de la vérité dans ces affaires si sensible.

P285

Entéroscopie à double ballon et videocapsule : diagnostic de maladie de Crohn chez l'enfant

F. Campeotto^a, D. Lamarque^b, N. Kalach^a, C. Bouvattier^a, M. Gaudric^b, L. Mauclet^c, S. Chaussade^b, C. Dupont^a

^aHôpital St Vincent de Paul, Paris, France

^bHôpital Cochin, Paris, France

^cFujinon Europe, St Quentin en Yvelines, France

Objectif. – Nous rapportons le cas clinique d'un enfant âgé de 12 ans chez qui la videocapsule et l'entéroscopie à double ballon ont permis le diagnostic d'une maladie de Crohn à localisation uniquement jéuno-iléale.

Patient et méthodes. – Un enfant âgé de 12 ans présente depuis 3 mois une diarrhée, une pâleur, une asthénie associées à un syndrome inflammatoire franc. L'iléocoloscopie et la gastroscopie étaient normales ainsi que les biopsies étiquées. Il a été décidé d'effectuer une videocapsule (Given Diagnostic Imaging System[®], Yoqnem, Israël) et une entéroscopie à double ballon (Fujinon[®] Inc., Saitama, Japon).

Résultats. – La videocapsule a montré des aphtes et des ulcérations au niveau de l'iléon confirmé par l'entéroscopie à double ballon. Ces lésions se situant précisément entre 50 et 80 centimètres par rapport à la valvule de Bauhin ont pu être biopsiées grâce à l'entéroscopie à double ballon. L'étude histologique a montré un important infiltrat inflammatoire avec présence de lymphocytes, de polynucléaires éosinophiles et de macrophages. Le diagnostic de maladie de Crohn est alors évoqué. Un traitement par corticostéroïde a été instauré sur un courte période puis par azathioprine entraînant une franche amélioration clinique et biologique.

Conclusion. – Grâce à la videocapsule et à l'entéroscopie à double ballon le diagnostic de maladie de Crohn à localisation grêlique a été possible chez un enfant.

P286

Possibilités évolutives dans l'entérocolite nécrosante

G. Sur, E. Ludusan, D. Sporis, R. Petran, L. Sur

Université de Médecine et Pharmacie, Cluj Napoca, Roumanie

L'entérocolite nécrosante représente l'urgence digestive la plus fréquente du nouveau-né. Cette condition touche essentiellement les prématurés. Ses manifestations cliniques imposent le diagnostic différentiel avec l'abdomen aigu par invagination ou volvulus, avec l'hémorragie digestive supérieure et inférieure et aussi avec la maladie hémorragique du nouveau-né.

Le cas présenté par les auteurs a posé des réels problèmes de diagnostic, étant suspecté au début, en maternité, d'occlusion intestinale et envoyé dans le service de chirurgie pour intervention. D'ici, le malade a été envoyé à l'hôpital de maladies infectieuses, en suspectant une infection aux bactéries entéroinvasives (Shigella, Salmonella), d'où il a été transféré dans notre clinique, avec l'hypothèse de hémorragie digestive supérieure et inférieure. Les manifesta-

tions cliniques représentées par : selles sanglantes chez un prématuré, vomissements bilieux, signes de déshydratation, acidose métabolique, distension abdominale avec des niveaux hydro-aériques et phénomènes de pneumatose intestinale, nous ont permis d'établir le diagnostic final d'entérocolite nécrosante. Le traitement du malade a été « héroïque », la plupart des problèmes étant résolus avec bon pronostic, étant connu le fait que 50 % de cas avec entérocolite nécrosante décèdent.

P287

Influence de l'iléostomie sur la flore microbienne intestinale chez le nourrisson : à propos de 13 enfants opérés en période néonatale

D. Thomas^a, H. Khorsi^b, A. Leke^a, N. Fontaine^b, E. Haraux^a, M. Biendo^a, F. Eb^a, J.P. Canarelli^a

^aCHU Nord, Amiens, France

^bUniversité de Picardie Jules Verne, Amiens, France

Introduction. – L'iléostomie est réalisée en période néo-natale dans un tableau d'entérocolite ulcéro-nécrosante ou dans un contexte d'occlusion non corrigéable en un temps.

Objectif. – Le but de cette étude est d'observer si la réalisation d'une iléostomie permet de réduire la flore bactérienne – voire de la supprimer - dans le segment d'aval.

Patients et méthodes. – Sur 18 mois, 13 enfants, pour la plupart nés prématurément, ont bénéficié d'une iléostomie dans la période néo-natale, soit dans le cadre d'une occlusion, soit d'une entérocolite. Lors de la remise en continuité, réalisée 2 à 15 mois après, ont été prélevés : du liquide intestinal des segments d'amont et d'aval placés dans des flacons à hémocultures BactAlertR, des fragments de muqueuse amont et aval, et éventuellement des ganglions mésentériques. Chaque prélèvement a fait l'objet de cultures sur milieux enrichis, incubés en aéro et anaérobie ; les résultats ont été rendus selon un mode semi-quantitatif.

Résultats. – Chez 2 enfants sur 13, les prélèvements faits en aval ont été stériles ; chez 4 autres enfants les flores amont-aval ont été identiques ; chez les 7 derniers, la colonisation bactérienne était importante en amont comme en aval avec des espèces bactériennes communes ou non aux deux segments. Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont des entérobactéries [Escherichia.coli (12/13), Klebsiella oxytoca (4/13) et Klebsiella pneumoniae (2/13), Enterobacter spp. (5/13)] ainsi que des Enterococcus (12/13). Aucune bactérie anaérobie stricte n'a été retrouvée. Parmi les ganglions prélevés chez 4 enfants, 1 était négatif. Une translocation bactérienne a été mise en évidence pour les 3 autres.

Conclusion. – Si l'iléostomie met au repos un segment du tube digestif, elle n'a pas permis d'obtenir une décontamination bactérienne 11 fois sur 13 au niveau du segment d'aval où l'on retrouve dans la majorité des cas une flore aussi abondante que dans le segment amont.

P288

Maladie coeliaque et déficit en IgA

C. Rousson^a, F. Bienvenu^a, N. Fabien^a, A. Lachaux^b, J. Bienvenu^a

^aCentre hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France

^bHôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Objectifs. – Les IgA anti-transglutaminase ont été validées comme marqueur de dépistage sérologique de la maladie coeliaque (MC) sauf s'il existe un déficit en IgA. Le but de ce travail est de comparer deux marqueurs sérologiques de type IgG, les anticorps anti-endomysium (EMG) et les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (TgluG), dans une population d'enfants présentant soit un déficit total en IgA (taux < 0,07g/L), soit un taux bas pour l'âge en IgA (<0,20g/L), la prévalence de la MC étant rapportée plus élevée chez les patients déficitaires en IgA que dans la population générale.

Patients et méthodes. – 40 enfants (17 filles ; âge moyen : 2,8 ans ; extrêmes : 5 mois-16 ans), 8 présentant un déficit total en IgA et 32 un taux bas en IgA (de 0,1 à 0,2g/L), ont fait l'objet d'une demande de dépistage de la MC au cours de l'année 2006. Ces patients présentaient : soit un ou des signes associés à une MC (cassure/stagnation pondérale : 24, diarrhée : 7, vomissements : 7, troubles digestifs : 6, abdomen ballonné : 2), soit une pathologie souvent associée à la MC (diabète type I : 5, syndrome de Turner :1), soit des antécé-

dents familiaux de MC (2). Ils ont bénéficié d'une détermination de TgluG (méthode Célikey- Pharmacia) et de EMG (immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe). Une biopsie intestinale a été réalisée dans 3 cas présentant un tableau clinique évocateur.

Résultats. – Les EMG sont retrouvés négatifs pour les 40 patients. Les TgluG sont négatifs (< 7 U/mL) pour 37 patients (3 biopsies vérifiées normales), positifs (de 8,8 à 25 U/mL) pour 3 patients présentant un déficit total en IgA : un des patients est une MC connue sous régime depuis 9 ans, les 2 autres sont diabétiques (1 à la découverte, l'autre diagnostiqué depuis 14 ans) sans signe clinique évocateur de MC, à part une croissance régulière à -1 DS pour le dernier.

Conclusions. – Les TgluG sont plus sensibles que les EMG pour le dépistage de la MC en cas de déficit en IgA. Une biopsie doit être réalisée pour tous les cas suspects pour lesquels un groupage HLA préalable permettrait de mieux cibler les indications. Contrairement aux résultats de certains groupes, cette étude préliminaire ne retrouve pas une prévalence très augmentée de MC dans notre population de déficits en IgA.

P289

Correlations cliniques, immunologiques, histologiques chez un patient avec maladie cœliaque débutée tardive

L. Slavescu^a, N. Miu^a, A. Pirvan^a, M. Andreica^a, C. Slavescu^a, S. Cainap^a, P. Florescu^b, D. Gheban^b

^aPédiatrie II, Cluj Napoca, Roumanie

^bSpitalul clinic de copii, Cluj Napoca, Roumanie

La maladie cœliaque est la conséquence d'une hypersensibilité digestive au gluten, liée d'une anomalie de l'immunité cellulaire survenue chez patients génétiquement prédisposés, caractérisée par trouble d'absorption progressive avec dénutrition.

Aux derniers ans (suite aux facteurs d'environnement le plus probable) le tableau clinique de la maladie cœliaque a changé, d'une symptomatologie bien contournée aux symptômes moins spécifiques et discrets, avec la conséquence d'une phase de latence clinique prolongée et d'un diagnostic aux patients plus âgés (début tardif de la maladie cœliaque).

On présente le cas clinique d'une patiente âgée de 14 ans, avec un syndrome carenciel et déficit statur pondéral important, associée avec retard pubertaire.

L'investigation effectuée ont mis en évidence une anémie hypocrome microcytaire, hypomagnésémie, le test de charge avec lactose aplatisé (déficit secondaire de lactase). La sérologie pour maladie cœliaque a été intense positive (anticorps IgA antiendomysium et antitransglutaminase, les modifications histologiques sont compatibles avec le stade Marsh III a de la maladie cœliaque.

Avec régime alimentaire sans gluten, l'évolution a été favorable. Après 2 mois la patiente a gagné du poids (10 kilo), le titre des anticorps c'est devenu positif, mais au niveau réduit. Après 9 mois la sérologie est devenue négative et la histologie est améliorée au niveau de Marsh I.

Le cas présenté est particulier par début tardif, l'existence d'une corrélation entre tableau clinique, sérologie, histologie et l'évolution favorable dans les conditions d'un régime alimentaire avec l'exclusion du gluten.

P290

Les maladies hépatiques autoimmunes associées avec les maladies inflammatoires chroniques intestinales chez l'enfant

T.L. Pop^a, A. Gerard^b, A. Bourgois^b, F. Smets^b, N. Miu^a, E. Sokal^b

^aUniversité de Médecine et Pharmacie, Cluj-Napoca, Roumanie

^bUniversité Catholique Louvain, Bruxelles, Belgique

Objectifs. – L'analyse de l'évolution et la réponse du traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) avec atteinte hépatique chez l'enfant.

Matériels et méthodes. – Nous avons revu tous les enfants avec MICI surveillés en les derniers 10 ans dans le département de gastroentérologie et hépatologie pédiatrique. L'association des maladies hépatiques (cholangite auto-immune et hépatite auto-immune, HAI) et la réponse de MICI et maladies hépatiques au traitement ont été analysées.

Résultats. – Vingt-sept patients (16 garçons, 11 filles, médiane âge de 11.23.6 ans) ont été surveillés pour MICI : 14 avec maladie de Crohn (MC) et 13 avec colite ulcéreuse (CU). Six patients (46.15 %, médiane âge 12.82.0 ans)

avec CU ont présenté atteinte hépatique (cinq cholangites autoimmunes et une HAI), mais aucune patiente avec MC ont présenté une maladie hépatique. Le diagnostic de cholangite auto-immune a été réalisé dans le même temps avec le diagnostic de MICI chez 3 patients, après 7 mois et 10 mois respectivement chez deux patients et chez le dernier patient l'HAI a été diagnostiquée 8 ans avant le diagnostic de CU. Le traitement standard (stéroïdes azathioprine mesalazine, et acide ursodeoxycholique associé pour les patients avec atteinte hépatique) a été utilisé pour tous les patients, sans adéquate réponse de la colite chez 3 patients avec atteinte hépatique (50 %) et chez 8 patients sans maladies hépatiques associées (38.09 %, $p=0.30$). Le traitement avec infliximab a été proposé pour ces patients, et nous avons observé une bonne réponse de la colite chez deux patients avec CU et atteinte hépatique. Une bonne évolution de la maladie hépatique a été associée avec une bonne réponse de la colite avec traitement standard (2/6), infliximab (1/6) et chirurgie (1/6). Un patient reste avec des tests hépatiques modifiés.

Conclusions. – L'évolution de MICI est sévère chez l'enfant, sans réponse au traitement standard chez 40.74 % des cas. Les maladies autoimmunes hépatiques sont associées fréquemment avec CU, mais pas avec MC chez l'enfant. Nous n'avons pas trouvé une différence de la réponse de colite en fonction de la présence des maladies hépatiques associées. L'évolution de l'atteinte hépatique est associée avec un bon contrôle de la colite pour la majorité des cas.

P291

Oedème angioneurotique héréditaire compliqué d'invagination colocolique chez une patiente de 15 ans

A. Sanchez, A. Ecochard, S. Tourtet, M. Rodiere

Pédiatrie Générale CHU, Montpellier, France

Objectif. – Rapporter une complication rare à type d'invagination intestinale aiguë dans le cadre d'oedème angioneurotique héréditaire (OANH).

Observation. – Nous rapportons le cas d'un oedème angioneurotique héréditaire de type I compliqué d'invagination colocolique chez une patiente de 15 ans. Les deux frères et sœur ainsi que le père sont porteurs de ce déficit. La famille est informée du traitement spécifique de la pathologie. La patiente se présente aux urgences pour douleurs abdominales. L'adolescente, apyrétique, se plaint de douleurs de l'hypocondre et du flanc droit épisodiques et paroxystiques évoluant depuis 3 jours. Il n'existe ni trouble du transit ni vomissement. Aucun facteur déclenchant n'est retrouvé. La palpation abdominale montre une douleur du flanc droit sans défense ni contracture. Les bruits hydro-aériques sont présents. Il n'existe pas de rectorragie. Le reste de l'examen est sans particularité. Le bilan biologique est normal. L'échographie abdominale confirme une invagination colocolique située sur la partie droite du colon transverse. Le lavement aux hydro-solubles permet une réduction facile et rapide de l'invagination. L'échographie abdominale de contrôle (hydrosonographie) n'objective pas de lésion primitive endo-luminale. En outre, le traitement comporte l'administration intra-veineuse de concentré d'inhibiteur de C1. Les suites sont simples avec une disparition des douleurs et une absence de récurrence de l'invagination.

Conclusion. – L'OANH est une maladie rare à transmission autosomique dominante. Le déficit congénital quantitatif ou qualitatif en inhibiteur de la C1 estérase en est la cause. Différentes manifestations cliniques sont décrites : sous-cutané, ORL, et digestive. Le pronostic vital peut être mis en jeu. A notre connaissance, il n'existe que deux articles dans la littérature internationale de localisation digestive à type d'invagination intestinale chez l'enfant associée à l'oedème angioneurotique héréditaire. Le diagnostic et le traitement de cette maladie sont bien codifiés. Si les douleurs abdominales font partie de l'accès digestif de l'OANH, l'invagination intestinale est exceptionnelle mais peut-être insuffisamment recherchée. Il s'agit d'une complication rare d'une maladie exceptionnelle.

P292

Caractéristiques pédiatriques des maladies inflammatoires chroniques intestinales en Roumanie

E.D. Serban^a, N. Miu^a, P. Florescu^a, C. Fedorczuk^a, L. Bodea^b, C. Sarban^b

^aUniversité de Médecine et Pharmacie "Iuliu Hatieganu, Cluj-Napoca, Roumanie

^bClinique Pédiatrie II, Cluj-Napoca, Roumanie

Environ un quart de cas avec MICI débutent avant 18 ans. Puisqu'il n'y a pas d'étude des MICI pédiatriques en Roumanie, nous nous sommes proposés

de présenter les aspects médicaux caractéristiques. L'étude prospective longitudinale standardisée (1998-2006) a compris les patients diagnostiqués avec MICI, dans un centre universitaire de référence pour la gastroentérologie roumaine. Le protocole a compris l'enregistrement et l'analyse des données cliniques, biologiques, endoscopiques et histopathologiques. Vingt malades avec MICI ont été détectés : 17 (85 %) avec colite ulcéreuse (CU) (F/M=10/7 ; âge moyenne au début 11,5±3,8 ans), 1 (5 %) avec maladie de Crohn (MC) et 2 (10 %) avec colite indéterminée. En analysant les cas avec CU, les aspects suivants ont été retenus : antécédents familiaux chez 2 cas (11,8 %) ; durée moyenne jusqu'au diagnostic 3,42 mois (faux diagnostic établi dans d'autres services dans 76,5 %) ; problèmes stressants dans 29,4 % avant le début. Au moment diagnostique de la CU, il y avait : prédominance des symptômes digestifs (hématochésie - 94,1 %, diarrhée sanglante - 94,1 %, douleurs abdominales - 70,6 %) ; amaigrissement - 64,7 % ; absence des signes extraintestinaux ; vitesse de sédimentation élevée dans 47,1 % et protéine C réactive positive dans 29,4 %, sans corrélation avec l'activité de la CU ; pANCA positifs dans 23,5 % ; extension : pancolite 82,3 % (dont 4 cas avec rectum épargné à la coloscopie, en absence de tout traitement), colite gauche 5,9 % et rectite 11,8 % ; sensibilité de la coloscopie pour le diagnostic de CU (diagnostic positif, extension) dans 58,8 % et de la histologie dans 64,7 % ; 5 cas sans distorsion de l'architecture cryptique. Comme formes évolutives de CU, 47,1 % étaient sévères (dont 2 cas avec colectomie totale), 23,5 % – modérées et 29,4 % – légères. En conclusion, nous remarquons : la rareté des MICI, et surtout de la MC, à la différence de l'Europe occidentale, même si d'autres aspects épidémiologiques et cliniques sont semblables ; la rareté du syndrome inflammatoire et des pANCA dans la CU. Comme dans d'autres études pédiatriques, la pancolite est prédominante et, particulièrement, l'absence d'atteinte endoscopique rectale peut être constatée au début, de même que l'absence de certaines caractéristiques microscopiques.

P293

Pancréatite idiopathique fibrosante : une cause rare de choléstase chez l'enfant

L. Harper^a, T. Lamireau^b, N. Grenier^c, A. Notz^d, B. Le Bail^e, F. Lavrand^a, L. Rebouissoux^d

^aChirurgie Pédiatrique, Bordeaux, France

^bCHU, Bordeaux, France

^cService de Radiologie, Bordeaux, France

^dDépartement de Pédiatrie, Bordeaux, France

^eAnatomie Pathologique, Bordeaux, France

La pancréatite idiopathique fibrosante est une cause rare d'ictère choléstatique chez l'enfant (? 50 cas décrit dans la littérature). Nous présentons deux cas.

Cas cliniques. –

- Une jeune fille de 11 ans est admise pour ictère choléstatique, prurit et altération de l'état général dans les suites d'une gastro-entérite. Elle présente une bilirubine directe à 53[?]mol/l, des [?]GT à 500 μ mol/l et transaminases à 4 fois la normale. L'échographie abdominale suivie d'un scanner thoraco-abdominal et une cholangio-IRM montre une image pseudo-nodulaire mesurée à 21x23x38mm développée au niveau de la tête du pancréas avec dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques (cholédoque à 6,5 mm) sans images d'adénopathies suspectes. Une ponction-biopsie sous scanner est réalisée et montre des lésions sévères de pancréatite chronique fibrosante active. Avec un traitement par Délursan, Atarax et Polaramine, la choléstase a régressé en quelques semaines.
- Une fille de 4 ans est admise pour ictère choléstatique évoluant depuis un mois. L'échographie abdominale et la cholangio-IRM montrent une dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques et une augmentation de la taille de la tête du pancréas. Une ponction-biopsie, sous scanner, montre des lésions de pancréatite chronique fibrosante. La choléstase a régressé spontanément.

Discussion. – Comme le nom l'indique, l'étiologie des pancréatites fibrosantes idiopathiques est inconnue. L'âge moyen au diagnostic est de 10 ans avec une prédominance chez le garçon. Les caractéristiques cliniques comprennent : douleurs abdominales et ictère avec hyperbilirubinémie directe et enzymes hépatiques normales ou faiblement élevées. Le diagnostic d'ictère obstructif est confirmé par la radiologie et celui de pancréatite fibrosante par l'histologie.

Classiquement, l'exploration chirurgicale comprenant cholangiographie, biopsie et dérivation biliaire est considérée comme étant le traitement de choix. Néanmoins, il semble que l'obstruction biliaire soit transitoire et ces deux cas suggèrent qu'un diagnostic précoce par biopsie percutanée permette d'éviter l'intervention chirurgicale.

P294

L'épilepsie abdominale : à propos de deux observations

E. Said, N. Hessissene, N. Mouane

Service de Pédiatrie III, Hôpital d'enfants, Rabat, Maroc

Introduction. – L'épilepsie digestive est rare et souvent méconnue, elle entraîne des douleurs abdominales n'ayant pas de localisation préférentielle, à début et à fin brusques, d'intensité variable, de durée brève, récidivant toujours selon le même mode. L'existence associée de signes vasomoteurs, végétatifs ou surtout d'une altération de la conscience est utile pour porter ce diagnostic difficile qui exige la mise en évidence d'anomalies à l'EEG.

Sujets. – Nous rapportons deux observations d'épilepsie abdominale. Il s'agit de deux enfants d'une même famille (des cousins), âgés de 5 ans et 7 ans, qui présentaient des crises douloureuses abdominales récidivantes. Le diagnostic ne fut porté qu'après plusieurs mois d'évolution, devant la négativité des examens cliniques et de bilans paracliniques exhaustifs.

L'EEG est pratiqué chez les deux enfants et confirme le diagnostic. Il montre chez un enfant un foyer temporal gauche, et chez l'autre une épilepsie à pointes centro-temporales.

Une disparition des symptômes après traitement anti-comitial est très évocatrice du diagnostic, ces épilepsies sont bien contrôlées par un traitement anti-convulsivant, ce fut le cas de ces deux patients.

Conclusion. – Nos observations soulèvent le problème des douleurs abdominales récidivantes, qui sont un motif de consultation très fréquent en pédiatrie, et rappellent qu'il y a d'autres causes que digestives aux douleurs abdominales de l'enfant, auxquelles il faut penser à chaque fois que la symptomatologie est atypique.

P295

Prolapsus rectal et colite pseudo-membraneuse chez l'enfant : à propos d'un cas

C. Frollo De Kerlivio^a, S. Willot^a, H. Lardy^a, M.C. Machet^b, P. Lanotte^a, C. Maurice^a

^aCHU Clocheville, Tours, France

^bCHU Trousseau, Tours, France

Le prolapsus rectal chez l'enfant indemne de pathologie chronique est une pathologie rare, les colites pseudomembraneuses sont encore plus rarement observées. A partir de la description d'un cas récent, nous abordons les différentes étiologies à rechercher devant la survenue d'un prolapsus rectal, les examens complémentaires nécessaires à ce bilan étiologique, ainsi que les prises en charge adaptées. Le lien dans ce cas avec une colite infectieuse est discuté. Dans notre cas, Mattis, âgé de 3ans 8mois, présente des prolapsus à répétition dans un contexte de diarrhée glairo-sanglante, de réduction de plus en plus difficile. Alors que l'analyse des selles était négative, la coloscopie montre un aspect de colite pseudomembraneuse confirmée par les biopsies.

Les règles hygiéno-diététiques sont les mesures primordiales de la prise en charge d'un prolapsus, les injections sclérosantes ou, de façon très exceptionnelle, les techniques chirurgicales ont peu de place.

Les colites pseudomembraneuses sont le plus souvent liées aux toxines de Clostridium difficile et font partie des formes sévères de diarrhée post-antibiotique. Leur traitement repose sur une antibiothérapie par voie orale par Flagyl[®] ou Vancomycine[®] pour une durée de 10 jours.

Clostridium difficile et ses toxines sont toujours à rechercher dans les selles en cas de diarrhée post-antibiotique. Ils ne sont responsables que de 15 à 25 % des diarrhées post-antibiotiques, mais sont isolés dans plus de 90 % des cas de colites pseudomembraneuses.

Parmi les étiologies du prolapsus de l'enfant non dénutri, on trouve, en premier lieu, les troubles du transit tels qu'une diarrhée ou une constipation. Après traitement, les prolapsus chez l'enfant guérissent sans récurrence dans 98 % des cas.

Dans notre cas, l'absence de récurrence du prolapsus après guérison de la diarrhée par l'antibiothérapie confirme le lien de causalité avec la colite pseudo-membraneuse.

SFP / Infectiologie

P296

Séroconversion toxoplasmique périconceptionnelle : bilan de la prise en charge néonatale au CHRU de Lille

E. Delarue, J. Le Goarant Coursier, V. Debarge, V. Rouland, L. Delhaes, J.P. Dubos, D. Subtil
CHRU, Lille, France

La toxoplasmose congénitale est une infection fréquente et grave pour laquelle la France est un des rares pays à avoir instauré un dépistage anténatal systématique depuis 1978.

Nous avons voulu estimer les conséquences pour le fœtus d'une contamination maternelle en période périconceptionnelle, c'est-à-dire au cours des deux mois précédant ou suivant la date de la conception, afin d'évaluer si la prise en charge néonatale était adaptée à la proportion des enfants atteints et au type d'atteinte pédiatrique.

Nous avons analysé rétrospectivement le devenir fœtal et néonatal de toute grossesse ayant présenté une séroconversion périconceptionnelle avérée par le test d'avidité des IgG anti-toxoplasme de 1996 à 2005 au CHRU de Lille. Nous avons analysé la corrélation entre l'atteinte anténatale et l'atteinte post-natale avec un suivi des enfants à deux ans.

Soixante dix neuf grossesses présentaient les critères diagnostiques de séroconversions périconceptionnelles. On relevait 3 cas d'atteinte congénitale (3,8 %) dont deux interruptions spontanées de grossesse et un seul enfant vivant atteint, dont le suivi post-natal ne mettait en évidence qu'une atteinte infra clinique (anticorps positifs). La PCR néonatale sur sang périphérique était toujours négative (43 /43 PCR). De même, le fond d'œil (77 réalisés) et l'échographie transfontanellaire (24 cas) n'ont jamais dépistés d'anomalies.

Notre étude retrouve un taux d'atteinte congénitale plus élevé que dans la littérature, avec néanmoins un taux important de fausses couches dans ces cas-là (2/3). En cas d'absence d'atteinte anténatale biologique ou échographique, le bilan néonatal a toujours été négatif. Une minimalisation de celui-ci, notamment avec l'arrêt de la prescription de la PCR sur sang périphérique, du fond d'œil ou de l'échographie transfontanellaire nous paraît envisageable dans les cas de séroconversions toxoplasmiques périconceptionnelles, dès lors que la sérologie néonatale à J3 confirme l'absence d'atteinte anténatale.

P297

Diminution de l'incidence des méningites à pneumocoque dans le Nord-Pas-de-Calais

F. Dubos^a, I. Marechal^a, M.O. Husson^b, C. Courrouble^c, M. Aurel^a, L. Réseau Hospitalier D'évaluation^d, A. Martinot^a

^aHôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

^bBâtiment Paul Boulanger, Lille, France

^cHôpital Dr Schaffner, Lens, France

^dCentres Hospitaliers de la région, Nord-Pas de Calais, France

L'impact de la vaccination pneumococcique conjuguée sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque n'a été montré qu'en Amérique du Nord.

Objectif. – Déterminer si la vaccination pneumococcique conjuguée a diminué l'incidence des méningites à pneumocoque (MP) dans la région Nord-Pas-de-Calais.

Méthodes. – Une étude de cohorte rétrospective multicentrique a été menée de 2001 à 2005. Tous les patients de moins de 18 ans, admis pour une MP dans un des 18 hôpitaux de la région avec un service de pédiatrie étaient inclus par interrogation des bases de données des laboratoires et des services cliniques. L'exhaustivité des inclusions était contrôlée par recouplement avec la base de donnée régionale PMSI. Les incidences annuelles de MP, corrigées par méthode de capture-recapture, étaient déterminées pour tous les enfants et par tranches d'âges (tableau). L'incidence moyenne des MP en 2001-2002 (période pré-vaccinale, cf. tableau) était comparée à l'incidence en 2005.

Résultats. – Cinquante-quatre patients avec une MP étaient collectés. La base régionale PMSI trouvait six patients supplémentaires, soit un total de 60 patients (âge moyen = 29 mois, dont 63 % < 2 ans). L'incidence globale (enfant < 18 ans) des MP baissait de 50 % (IC 95 % = 28–62 % ; p = 0,10) entre les années pré-vaccinales (2001-2002) et 2005. Cette réduction n'était significative que pour les enfants de moins de 2 ans (-82 % ; IC 95 % = -52–95 % ; p = 0,03).

Conclusion. – Une réduction de l'incidence des MP chez les nourrissons était constatée deux ans après le début de la vaccination pneumococcique conjuguée, bien que la couverture vaccinale soit encore insuffisante.

P298

Méningite Néonatale : Emergence de Escherichia coli avec BLSE CTX-M

D. Pinquier^a, S. Boyer^b, S. Galene-Gomez^a, P. Duboc^b, S. Bonacorsi^c, E. Bingen^c, J. Lemeland.F.^b, S. Marret^a

^aPédiatrie Néonatale et Réanimation, CHU, Rouen, France

^bDépartement de Microbiologie, CHU, Rouen, France

^cService de Microbiologie, Hôpital Robert debré, Paris, France

L'antibiothérapie Néonatale est le plus souvent probabiliste guidée par l'écologie bactérienne de cette tranche d'âge. Nous rapportons pour la première fois une infection foudroyante chez un prématuré due à l'émergence d'Escherichia Coli producteur de BLSE de type CTX-M.

L'enfant naît par césarienne programmée pour RCIU à 30 SA. Le bilan infectieux initial est négatif, l'enfant ne reçoit aucune antibiothérapie et l'évolution clinique à J5 est satisfaisante. A J6 apparaissent une hyperglycémie, une leucopénie et une CRP à 66 mg/l. Une antibiothérapie probabiliste est débutée par ceftazidime, vancomycine et netromycine après réalisation d'hémocultures et d'une PL. Très rapidement, l'enfant présente des apnées, une instabilité hémodynamiques et des troubles digestifs. Du métronidazole dans l'hypothèse d'une entérococolite est ajouté. L'évolution sera celle d'un choc septique réfractaire et l'enfant décède quelques heures plus tard.

La culture du LCR et des hémocultures montre la présence d'une souche de E. coli résistante aux b-lactamines par production d'une BLSE, résistante à la ciprofloxacine mais sensible aux aminosides. L'identification par PCR et séquençage de la BLSE identifie CTX-M-15 émergente en France. Une enquête épidémiologique est immédiatement débutée avec dépistage de tous les enfants du service par prélèvements pharyngé et rectal. Un seul nouveau-né (nné) est trouvé porteur de E. coli. La comparaison de ces 2 souches par ribotypage et ERIC-PCR montre qu'elles sont génétiquement reliées appartenant au groupe phylogénétique B2. L'analyse du dossier du nné asymptomatique retrouve une colonisation pharyngée avec cette souche antérieure à l'admission du premier nné décédé (cas secondaire). L'origine de la souche du cas index reste inconnue et aucun autre cas secondaire ne sera observé.

Conclusion. – Il s'agit d'une méningite avec bactériémie létale à E. coli producteur de CTX-M-15 après transmission croisée de la souche d'un nné asymptomatique à un grand prématuré. Ceci pose le problème de l'origine et de l'émergence de ce type de souches dans un service de néonatalogie jusque là indemne de souches productrices de BLSE ainsi que de la prise en compte de ces souches dans le traitement de 1ère intention des infections néonatales à E. coli.

P299

Analyse rétrospective d'une épidémie pédiatrique de méningite aseptique

D. Brunel^a, J. Jacques^b, B. Digeon^c, L. Andreoletti^b, J. Motte^a

^aService de Pédiatrie A, American Memorial Hospital, CHU, Reims, France

^bLaboratoire de Virologie, Centre Hospitalier Universitaire-IFR 53/EA-3798

(DAT/PPCIDH), Faculté de Médecine, Reims, France

^cService des urgences, American Memorial Hospital, CHU, Reims, France

Introduction. – Les épidémies de méningite aseptique sont en pleine expansion avec une prédominance du rôle étiologique des Entérovirus (Evs).

Patients et méthodes. – Nous avons sélectionné 80 enfants (M/F/2, 64 ; médiane : 7,5 années (1 mois-17 ans)) présentant des critères cliniques ou biologiques de méningite aseptique, hospitalisés en 2005 dans le Nord-est de la France. Les données épidémiologiques, cliniques, biologiques et virologiques (Culture virale et identification sérotypique classique, Retrotranscriptase polymérase chain reaction (RT-PCR) des entérovirus) ont été analysées. Dans le

cadre des méningites aseptiques à Evs, nous avons réalisé une identification et une comparaison phylogénétique des souches virales neurotropes (amplification et séquençage partiel de la VP1).

Résultats. – La symptomatologie clinique au diagnostic, dans plus de 2/3 des cas, était un syndrome méningé typique sans autres signes neurologiques associés. Une seule complication à type de leuco-encéphalite chez un nourrisson de 18 mois a été notée. Les Entérovirus ont été identifiés dans 91 % (73/80) des cas et les virus HHV6 ou VZV ont été détectés chez 4 % (3/80) des enfants. Dans le cadre des méningites à Evs, l'analyse par RT-PCR du LCR était positive dans 96 % (70/73) des cas, alors que la culture des prélèvements de gorge et de selles permettaient l'identification d'une souche Evs dans 63 % (46/73) des cas ($P < 10^{-3}$). Dans 8 méningites à Evs sur 73 (11 %), la positivité de la RT-PCR était associée à une absence de pléiocytose (moins de 10 éléments/mm³ de LCR). Chez les 5 enfants âgés de moins d'un an présentant une méningite à Evs prouvée, le tableau clinico-biologique associait une fièvre avec altération de l'état général et une pléiocytose du LCR supérieure aux autres tranches d'âge. L'Echovirus 30 était le sérotype dominant de cette épidémie suivie des Echovirus 18, 13, 6, 3 et du Coxsackie A16.

Conclusions. – Les Evs représentent une des causes majeures de méningite aseptique, et le test de RT-PCR sur le LCR permet un diagnostic étiologique rapide. Le génotypage des Evs autorise la mise en place de stratégies de contrôle épidémiologique et de prévention des infections nosocomiales pédiatriques.

P300

Vascularite cérébrale à Parvovirus B19

C. Ludwig^a, V. Foulongne^b, M. Segondy^b, M. Rodiere^a

^aPédiatrie Infectieuse, CHU, Montpellier, France

^bLaboratoire de Virologie CHU SAINT-ELOI, Montpellier, France

Objectif. – Préciser le tropisme neurologique du parvovirus B19 en pédiatrie ainsi que l'apport des techniques d'amplification génique dans sa caractérisation.

Observation. – Un nourrisson de 23 mois, sans antécédents particuliers, présente brutalement dans un contexte fébrile pendant 72 heures, un déficit hémicorporel à bascule spontanément résolutif. Ce tableau neurologique déficitaire survient une dizaine de jours après un épisode fébrile associé à une éruption fugace. Sur le plan clinique, il n'existe aucun signe associé, ostéo articulaire, vasculaire ou neurologique. La formule sanguine est normale ; la sérologie parvovirus B19 est positive en IgM dans le sang et la présence d'ADN viral est confirmée par une technique de PCR, positive à la fois dans le sang et dans le LCR qui est par ailleurs biologiquement normal. Sur le plan immunologique, on met en évidence la présence d'anticorps anti muscles lisses (1/160) avec une spécificité anti actine quelquefois observée au décours d'infections virales.

Explorations à visée neurologique : EEG, angioscanner cérébral et IRM cérébrale sont initialement normaux, mais l'IRM de contrôle à 4 mois objective des hypersignaux sus tentoriels au niveau de la substance blanche péri ventriculaire compatible avec une vascularite post infectieuse. L'évolution clinique est spontanément favorable. La sérologie se positive en Ig G.

Commentaires. – La fréquence des atteintes neurologiques liées au parvovirus B19 est difficile à estimer, la majorité des séries publiées dans la littérature ne rapportent guère plus de 12 ou 13 cas. Les manifestations les plus fréquentes sont des méningites aseptiques, des encéphalites, des méningo encéphalites, des cérébellites ou des paralysies faciales. Il existe des atteintes atypiques sur le plan neurologique dont le diagnostic passe par l'isolement de l'ADN viral dans le LCR.

Conclusion. – La physiopathologie des atteintes neurologiques liées au parvovirus B19 incrimine la réponse immune par le biais d'une réponse cytokinique élevée.

P301

Cryptococcose neuro méningée chez deux enfants vih négatif à Abidjan (Côte d'Ivoire)

G. Diarrassouba

CHU Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire

Introduction. – La cryptococcose neuro méningée (CNM) est une mycose du système nerveux central rare chez l'enfant. Le cryptocoque devient patho-

gène en cas d'immunodépression (VIH / SIDA) sévère. Nous rapportons deux cas en Afrique de CNM chez des enfants VIH négatif et l'expérience de notre service dans le traitement.

Méthodologie. – Il s'agit d'une description de 2 tableaux de méningo encéphalite à liquide cérébro spinal (LCS) clair observés dans le service de pédiatrie au cours de l'année 2005. Le LCS a fait l'objet d'examen paracliniques. L'immunité des enfants a été explorée.

Résultats. – Deux enfants de sexe féminin âgées de 3 ans et de 13 ans ont présenté un tableau de méningo encéphalite avec fièvre (100 %), convulsion (100 %), céphalées (100 %), obnubilation (50 %), et des vomissements (50 %). L'enfant de 3 ans avait une goutte épaisse positive et un LCS clair et initialement traité comme un neuropaludisme selon les critères OMS. Le LCS des 2 enfants montre une hypocytorrachie, une hyperprotéinorrhachie, une normoglycorrhachie, et la mise en évidence de levures encapsulées de *Cryptococcus* à la coloration de l'encre de chine

La sérologie VIH était négative à 2 reprises avec un taux de CD4 de 37,5 % pour l'enfant de 3 ans et un taux de CD4 de 32,7 % pour l'enfant de 13 ans (normal pour l'âge). La glycémie, l'électrophorèse des protéines et la radiographie pulmonaire étaient normales. L'enfant de 3 ans vivait dans un environnement fait de pigeons dont les fientes sont pourvoyeuses de cryptocoques.

Le Fluconazole à 5 mg / kg / j a été utilisé comme traitement. Après 2 mois de traitement on note chez l'enfant de 3 ans et une négativation du LCS pour le cryptocoque. Le traitement d'entretien ne s'imposait pas.

L'enfant de 13 ans est décédée à j21 d'hospitalisation à cause d'une mauvaise observance liée au coût du traitement.

Conclusion. – La CNM chez des enfants VIH négatif est une réalité. Le tableau de méningoencéphalite à LCS clair ne fait toujours pas penser à une CNM en dehors d'une immunodépression. Les pédiatres devraient y penser devant tout syndrome méningé fébrile en présence d'un LCS clair. Le fluconazole s'avère plus facilement maniable par rapport à l'amphotéricine B, mais le coût du fluconazole limite l'observance du traitement dans notre environnement.

P302

Un cas rare d'abcès cérébral à *Haemophilus paraphrophilus*

C. Cenraud-halçaren, B. Guerin, C. Bonamy, J.C. Huot, V. Doireau, J. Choulot
CHG, Pau, France

Marie D.B. 18 ans, 20 Kg, est atteinte d'un syndrome polymalformatif : ambiguïté sexuelle (caryotype XY), infirmité motrice cérébrale, malformations ORL, hypotrophie avec déficit partiel en hormone de croissance, dysmorphie faciale, malformation thoracique compliquée d'insuffisance respiratoire restrictive, et déficit immunitaire avec hypogammaglobulinémie nécessitant des injections d'immunoglobulines toutes les trois semaines.

Le 19 Décembre elle est hospitalisée pour hyperthermie. C'est le troisième épisode fébrile en un mois ; pour les deux premiers elle avait été traitée pour une pneumopathie du lobe inférieur droit. Lors de ce dernier épisode, l'examen pulmonaire et la radiographie thoracique n'orientent pas vers une récurrence de pneumopathie. Le bilan retrouve : 6880 GB / mm³, 63 % de polynucléaires neutrophiles, CRP 2,5, procalcitonine basse : 0,11 ng/ml (infection bactérienne probable : procalcitonine ? 0,5 ng/ml), hémocultures négatives, échographie abdominale normale (pas d'abcès profond). Le 22 Décembre elle présente des céphalées et, brutalement, une paralysie faciale droite. Le scanner cérébral réalisé en urgence montre deux images d'abcès accolés situés dans le lobe temporal interne gauche. La ponction de ces abcès permet une mise en culture du pus. Le germe en cause est un *Haemophilus paraphrophilus* (HP). Une tri-antibiothérapie est maintenue avec notamment le Ciflo?. L'apyrexie et la disparition de la paralysie faciale sont obtenues en moins de quarante huit heures.

Conclusion. – HP est un bacille gram négatif saprophyte de la flore oropharyngée. Ce germe n'a fait l'objet que de six publications de cas d'abcès cérébral. Ce sont des cas d'adultes, dont un seul présentait un facteur favorisant : une endocardite secondaire à une valvulopathie. Dans la littérature l'HP, n'est pas un germe classique d'infection. La plupart des auteurs conseillent de rechercher un terrain particulier comme une extraction dentaire, une valvulopathie, une cardiopathie congénitale. Notre patiente présente une hypogammaglobulinémie qui peut être considéré comme un contexte favorable à une infection d'un germe saprophyte.

P303**Varicelle et infection à streptocoque A bêta-hémolytique**

K. Coste, F. Rouveyrol, B. Boeuf, V. Poirier, A. Labbé
CHU, Clermont-Ferrand, France

1) **Objectif.** – La varicelle de l'enfant est classiquement décrite comme bénigne mais est potentiellement responsable d'infections sévères à streptocoque A bêta-hémolytique. Nous rapportons l'expérience des services de pédiatrie du CHU de Clermont-Ferrand sur une période récente.

2) **Matériels et méthodes.** – Enfants hospitalisés au CHU de Clermont-Ferrand entre 2000 et 2007 présentant une infection à streptococcus pyogenes (prélèvements bactériologiques positifs) au cours d'une varicelle.

3) **Résultats.** – 6 patients ont été identifiés : 6 garçons âgés de 4 mois à 12 ans. 4 cas de surinfection cutanée (2 cas de cellulite, 1 cas d'impétigo, 1 abcès sous-cutané ayant nécessité un drainage chirurgical). 1 cas d'endocardite infectieuse grave sur une bicuspidie aortique avec décision de remplacement valvulaire en phase aigue. 1 cas de pleuro-pneumopathie purulente sévère avec épanchement pleural abondant ayant eu recours à 2 ponctions pleurales évacuatrices (prélèvement bactériologique positif dans le liquide pleural), pose d'un premier drain chirurgical puis suite à l'apparition d'un cloisonnement pleural réalisation d'une thoracoscopie, décortication de la plèvre et pose de 2 drains pleuraux.

4) **Conclusion.** – Nous avons rapporté 6 cas d'infection sévère à streptocoque A bêta-hémolytique entre 2000 et 2007 sur le CHU de Clermont-Ferrand. Mais l'infection à streptococcus pyogenes ne reste pas la seule complication des varicelles (infections à staphylococcus aureus, cérébelleuse, pneumopathie varicelleuse...). En effet sur cette même période 104 enfants ont été hospitalisés pour des varicelles avec un recensement de 53 (50 %) complications connues de la varicelle. La varicelle est une maladie potentiellement grave et reste une cause d'hospitalisation qui pourrait être limitée en recommandant activement la vaccination des jeunes enfants (taux de couverture 80-85 %).

P304**Les complications graves de la varicelle en Auvergne de 1988 à 2005**

K. Coste^a, X. Vargas^b, C. Garnier^b, A. Labbé^a

^aCHU, Clermont-Ferrand, France

^bCHG, Aurillac, France

1) **Objectif.** – Décrire les caractéristiques cliniques des enfants hospitalisés pour varicelle compliquée.

2) **Matériels et méthodes.** – Étude rétrospective dans les services de pédiatrie du CHU de Clermont-Ferrand de Février 1988 à Janvier 2005 et à l'Hôpital d'Aurillac de janvier 1992 à Septembre 2005. Inclusion de tous les enfants immunocompétents de moins de 16 ans avec une varicelle compliquée et grave.

3) **Résultats.** – 10 complications graves de varicelle recensées chez 112 enfants hospitalisés. Sex ratio de 1,6. 82 % âgés de moins de 5 ans, 29 % de moins de 1 an.

Les principales complications ont été les atteintes cutanées et des tissus mous (42 %), neurologiques (24 %), et pulmonaires (17 %), hématologiques (6 %).

Une augmentation du nombre d'hospitalisations pour varicelle compliquée a été enregistrée surtout depuis l'année 2000 principalement due aux complications cutanées. Deux décès ont été enregistrés.

4) **Conclusion.** – La varicelle peut être responsable de complications graves chez l'enfant immunocompétents pouvant aller jusqu'au décès. La disponibilité d'un vaccin sûr et efficace ainsi que la perspective d'un vaccin tétravalent (ROR-Varicelle) pourrait faire reconsidérer l'opportunité d'effectuer une politique de vaccination universelle en France.

P305**Choc toxique staphylococcique chez un adolescent**

L. Pradeaux, L. Delour, B. Millotte, J.M. Cazauran, P. Delour, Y. Monseau
Centre Hospitalier, Périgueux, France

Introduction. – Le choc toxique staphylococcique peut survenir à tout âge la porte d'entrée est soit cutanée, soit une infection profonde ou suite à une infection post-opératoire. Notre observation rappelle la possibilité de choc toxique sur tampon périodique en période menstruelle.

Cas clinique. – Nous décrivons le cas d'une adolescente de 15 ans sans antécédent particulier qui est adressée aux urgences pédiatriques. Depuis 3 jours elle présente une hyperthermie, des nausées sans vomissement, une douleur abdominale des deux flancs, elle a ses règles depuis 4 jours et s'est baignée en piscine. L'entourage signale que la veille elle a présenté à deux reprises un malaise avec pâleur.

L'examen clinique montre une angine érythémateuse, une adénopathie cervicale, une éruption scarlatiniforme de tout le corps. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. On note : pouls 163, TA à 95/55, T° 39.3 C. Le bilan biologique montre 24.11G/l GB dont 91 % de PN, CRP 305, TP 49 % TGO 38UI/L, TGP 72 UI/L, GGT 193 UI/L, Bili T 51 µmol/l, directe 24 µmol/l., créatinine 115µmol/l. Un traitement par Claforan, amiklin vancomycine est débuté.. L'était hémodynamique se dégradant l'adolescente est transférée en réanimation ou après remplissage (1500ml au total) un traitement par noradrénaline est instauré. L'évolution sera rapidement favorable et l'enfant reviendra dans le service de pédiatrie au bout de 48 heures.

Les hémocultures sont négatives, au niveau du tampon vaginal mise en évidence d'un staphylocoque aureus. Cette souche possède les gènes codant la toxine (TSST-1) responsable du choc toxique staphylococcique

Conclusion. – Nous rapportons un cas de choc toxique staphylococcique chez une adolescence dont la porte d'entrée est un tampon périodique. L'évolution a été rapidement favorable. Compte tenu des recommandations d'utilisation, Cette circonstance ne représente plus que 10 % des portes d'entrée du staphylocoque néanmoins notre observation souligne encore l'intérêt d'évoquer cette possibilité.

P306**Angine aiguë de l'enfant : recherche germe candidat**

G. Guyon^a, M. Maestracci^a, C. Ludwig^b, H. Jean-Pierre^c, M. Rodiere^b

^aService des Urgences Pédiatriques, CHU, Montpellier, France

^bService de Pédiatrie Infectieuse, CHU, Montpellier, France

^cLaboratoire de virologie, CHU, Montpellier, France

Objectifs. – Evaluer la place des anaérobies dans les angines non streptococciques.

Patients et méthodes. – Le rôle potentiel des germes anaérobies dans les angines aiguës de l'enfant a été évalué à partir d'une étude prospective menée pendant 9 mois. Les critères d'inclusion étaient : angine aiguë (TDRSA-) chez l'enfant (15 mois - 15 ans) et fièvre >4 jours et/ou résistance à un traitement antibiotique conventionnel et/ou éléments de gravité (AEG, syndrome inflammatoire...).

Résultats. – 25 enfants sont inclus : sex-ratio M/F de 2.11, 80 % des enfants sont < 6 ans, absence d'immunosuppression. 68 % sont hospitalisés. Tous sont fébriles au diagnostic (M=4.1j) avec une angine érythémato-pultacée. 72 % ont déjà reçu une ou plusieurs séquences d'antibiothérapie par voie orale (2 à 10 j de traitement). Le TDRSA est négatif dans tous les cas. La CRP est élevée dans 80 % des cas (M=150mg/l). Transaminases et sérologie EBV/CMV sont normales ou négatives. Les prélèvements oropharyngés ensemencés sur une gélose sang charbon puis mis en culture poussent pour la flore anaérobie : Prevotella species 32 %, Veillonella 23 %, Prevotella pigmentée 20.5 %. L'évolution est favorable sous métronidazole pour tous avec défervescence en 1.5 j.

Commentaires. – Les anaérobies sont rarement cherchés comme agent étiologique des angines aiguës de l'enfant. Dans notre série, la cohorte d'angine supposée à anaérobie représente 10.5 % de tous les diagnostics d'angine faits sur la même période. La responsabilité de ces germes est fort probable sur l'argumentaire suivant : présence dans la flore normale de l'oropharynx, angine érythémato-pultacée non streptococcique en dehors de toute pathologie associée, rôle pathogène propre (présence au sein des suppurations pharyngées), induction d'une réaction immunitaire, isolement dans les prélèvements in situ de patients avec des angines récurrentes, résistance à une antibiothérapie conventionnelle et régression en 1.5j sous métronidazole.

Conclusion. – Une angine aiguë sévère cliniquement, échappant à un traitement antibiotique bien conduit ou avec un syndrome inflammatoire important doit faire discuter la responsabilité d'un germe anaérobie et faire choisir une séquence antibiotique spécifique (imidazolés).

P307**Syndrome d'activation macrophagique et infection à EBV : expérience montpellieraine**S. Darteyre^a, C. Ludwig^a, A. Cavalier^b, J. Schwed^c, M. Rodiere^a^aService d'Infectiologie pédiatrique CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France^bService de Pédiatrie Générale, Centre Hospitalier, Sete, France^cService d'Hématologie - CHU Saint-Eloi, Montpellier, France

Objectifs. – Rappporter les cas de syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaires à une infection par le virus EBV observés au CHU de Montpellier entre 1999 et 2007, les comparer aux données récentes de la littérature, et en dégager éventuellement des facteurs pronostiques.

Patients. – Quatre patients âgés entre 11 mois et 7 ans (respectivement 11 mois, 20 mois, 6 ans et 7 ans) ont été hospitalisés au CHU de Montpellier pour un tableau de mononucléose infectieuse sévère avec fièvre importante et prolongée, altération de l'état général marquée, hépato et/ou splénomégalie et stigmates biologiques d'activation macrophagique. Tous ont été initialement traités par corticothérapie. L'évolution a été sévère pour les deux plus jeunes, avec décès dans un tableau d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë dans un cas, et atteinte neurologique sévère dans le deuxième, pour lequel une forme familiale est suspectée. Les deux plus âgés ont bien répondu à la corticothérapie seule, et sont aujourd'hui toujours en vie. Ils n'ont pas présenté de rechute de SAM à distance.

Conclusion. – Le SAM représente la complication la plus sévère de la mononucléose infectieuse (MNI). L'infection par le virus Epstein Barr représente une des causes les plus fréquentes de SAM, comme le rapportent de nombreuses séries de la littérature, notamment en Asie. Une anomalie primitive de la réponse cytotoxique doit être de principe recherchée, en particulier chez l'enfant de moins de 12 mois, chez qui le pronostic est souvent plus sombre. Le traitement n'est pas consensuel, mais plusieurs études s'accordent à montrer l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur intensif et précoce.

P308**Endocardite infectieuse sur fente mitrale chez un nourrisson**

M.A. Jemali, F. Maatouk, F. Addad, M.K. Ben Hamda, Z. Dridi, S. Maaoui, M. Majdoub, F. Betbout, H. Gamra, M.H. Ben Farhat

CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

L'endocardite infectieuse à staphylocoque auréus sur dysplasie congénitale est une pathologie grave et potentiellement létale. Sa fréquence maximale chez l'enfant se situe entre 10 et 15 ans ; elle est rare avant 5 ans, exceptionnelle chez le nourrisson.

Dans ce cadre, nous rapportons l'observation d'un nourrisson âgé de 20 mois hospitalisé au service de cardiologie pour fièvre inexpliquée et une altération à l'état général évoluant depuis 1 mois. L'auscultation cardiaque a révélé un souffle systolique de 3/6 au foyer mitral en jet de vapeur en rapport avec une endocardite infectieuse mitrale. L'échocardiographie trans-thoracique (ETT) a montré une végétation de 6 mm de diamètre sur le bord libre de la grande valve mitrale très mobile avec les mouvements de la valve avec une insuffisance mitrale grade III. La biologie a mis en évidence un syndrome inflammatoire biologique avec aux hémocultures un staphylocoque auréus. Le patient a été mis sous Targocid et rifamycine. Devant l'apparition à J4 d'hospitalisation d'un syndrome pyramidal droit d'une hémiparésie du même territoire, le patient a bénéficié d'un scanner cérébral montrant une image hyperdense au niveau de l'artère sylvienne moyenne et un aspect hypodense au niveau du même territoire évoquant un embolus septique. L'évolution ultérieure a été marquée par l'aggravation de son état respiratoire et hémodynamique avec apparition des signes d'insuffisance cardiaque globale nécessitant son transfert en réanimation pédiatrique. L'évolution clinique et biologique était favorable à 20 jours d'hospitalisation avec au dernier contrôle échographique une disparition totale de la végétation avec visualisation de fente du feuillet antérieure de la mitrale.

L'endocardite infectieuse sur dysplasie valvulaire mitrale a été longtemps considérée comme une affection souvent rare mais non exceptionnelle chez l'enfant. Elle demeure redoutable par ses complications neurologiques dominées par les accidents vasculaires cérébraux d'origine embolique qui affectent 15 % des patients atteints d'endocardite infectieuse.

P309**Leishmaniose viscérale de l'enfant : expérience d'un service de pédiatrie Tunisien**

N. Kahloul, L. Chareddine, K. Ben Hlel, H. Ayeche, M. Troudi, S. Khammeri, F. Amri

Hôpital régional, Kairouan, Tunisie

La leishmaniose viscérale (LV) est une maladie parasitaire ubiquitaire qui sévit à l'état endémique en Tunisie. Kairouan est considérée comme le site le plus actif.

L'objectif est d'étudier les paramètres épidémiologiques, clinico-biologiques et évolutifs de la LV chez l'enfant.

Matériel et méthodes. – 87 observations de LV sont colligées en 3 ans (2004 - 2006) réparties en 12 cas en 2004, 44 cas en 2005 et 31 cas en 2006. Le diagnostic de certitude est porté dans tous les cas par la sérologie (IFI) et/ou par le myélogramme. Nous avons eu recours à la Ponction-biopsie du foie dans un cas.

Résultats. – Il s'agit de 48 garçons et 39 filles (sex-ratio ~ 1,2). L'âge au diagnostic varie de 4 mois à 11 ans avec 65 % des cas âgés < 2 ans. Le délai diagnostique est < 15 j dans 58 % des cas. Les circonstances de découvertes étaient un ballonnement abdominal et/ou une masse abdominale : 25 cas, une diarrhée et/ou des vomissements : 18 cas et une convulsion fébrile dans 2 cas. La fièvre était constante, la splénomégalie + Hépatomégalie étaient retrouvées dans 85 cas, 8 enfants avaient un retard statur pondéral < -2 DS et 16 cas avaient un problème infectieux associé. L'Hb varie de 2,5 à 9,6 g/100 ml (taux < 6 g/100 ml dans 24 % des cas). Les GB varient de 1700 à 14100 (nombre < 5000 dans 75 %). La thrombopénie était présente dans 90 % des cas (taux < 50000 dans 20 %). La sérologie était positive dans 81 /85 cas (95 %). Le myélogramme était positif dans 67/76 cas (88 %).

Tous nos malades ont reçu l'antimoniote de N-méthyl-glutamine (Glucantime) : 90 mg/kg/j en 3 prises /21 j.

Nous avons déploré 5 décès dont 3 par une infection broncho-pulmonaire sévère. La guérison avait été obtenue dans 95 % des cas. La durée de suivi pour 65 enfants varie de 1 mois à 2 ans et 17 malades étaient perdus de vue.

Conclusion. – La LV est une maladie fréquente, d'incidence annuelle variable en fonction de la pluviométrie. Elle atteint surtout les enfants en bas âge (6 mois-2 ans). Le diagnostic clinique et biologique est facile et l'évolution sous traitement approprié, est grevée de complications surtout d'ordre infectieux et hémorragique et d'une mortalité non négligeable, d'où l'intérêt de la prévention et d'un diagnostic précoce.

P310**Leishmaniose viscérale révélée par un syndrome d'activation macrophagique : à propos d'un cas**C. Frollo De Kerlivio^a, S. Willot^a, F. Labarthe^a, M. Girard^a, S. Fazola^a, A. Petit^b, T. Duong^b, C. Maurage^a^aCHU Clocheville, Tours, France^bCHU Bretonneau, Tours, France

La leishmaniose est une parasitose fréquente, notamment dans le bassin méditerranéen. Elle fait partie des zoonoses avec transmission par un phlébotome d'un protozoaire du genre leishmania qui comprend 17 espèces. Leishmania Infantum est retrouvé de façon endémique en France. On distingue principalement trois types de leishmanioses : viscérale, cutanée et cutanéomuqueuse. La leishmaniose viscérale ou Kala Azar est la forme la plus grave, d'évolution mortelle en quelques mois en l'absence de traitement. Son début est insidieux et la symptomatologie est commune à d'autres parasitoses. Elle touche préférentiellement les enfants malnutris ou immunodéprimés, mais doit être évoquée facilement, y compris dans nos régions, du fait des délais d'incubation.

Dans notre cas Altéa, âgée de 14 mois (père français, mère italienne) vit à Londres et vient consulter à Tours pour des épisodes de fièvre à répétition, s'accompagnant d'une altération progressive de l'état général, d'une hépatomégalie et de désordres biologiques avec anémie microcytaire et stigmates d'activation macrophagique. Les sérologies virales, parasitaires, et le bilan immunitaire réalisés dans le cadre du bilan étiologique du syndrome d'activation macrophagique sont normaux, y compris une première sérologie de leishmaniose. Le myélogramme normal lors de la première lecture, met en évidence des leishmanies à la seconde lecture réalisée par un parasitologue

aguerri. La PCR leishmaniose ainsi que la 2^{ème} sérologie envoyée au laboratoire de référence reviennent positives à *Leishmania Infantum*. La réponse favorable d'Altea au traitement par Ambisome[®], confirme le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique secondaire à une leishmaniose viscérale. La contamination datait d'un séjour en Sicile 5 mois auparavant chez sa grand-mère maternelle. Le diagnostic de leishmaniose viscérale est difficile devant un syndrome d'activation macrophagique chez le jeune enfant. La sérologie est un examen performant mais peut être mis en défaut. Le traitement fait appel à des médicaments de la famille des antimoniés, ou de l'amphotéricine B. La prévention repose sur la lutte contre les vecteurs en zone d'endémie à l'aide d'insecticides à activité rémanente, sans oublier la niche du chien, réservoir principal.

P311

Syphilis congénitale : un diagnostic à ne pas oublier

E. Dejean, S. Willot, F. Labarthe, S. Marchand, S. Fasola, M. Boscq, C. Maurage
CHRU, Tours, France

Introduction. – La syphilis congénitale est transmise in utero par passage transplacentaire du *Treponema pallidum*, le risque de transmission augmentant au fur et à mesure de la grossesse. Nous rapportons un cas de syphilis congénitale diagnostiquée à 7 mois de vie, alors que la sérologie maternelle était négative en début de grossesse.

Observation. – L'enfant a été hospitalisée à l'âge de 1 mois pour exploration d'une hépatosplénomégalie, avec pâleur, éruption maculeuse, diarrhée, et apparition secondaire d'une gêne respiratoire. Le bilan biologique initial montrait une anémie hémolytique (hémoglobine : 4g/dl), avec thrombopénie, monocytose et cytolysse hépatique. L'enquête infectieuse révélait une co-infection à VRS, adénovirus et rotavirus. Les diagnostics évoqués initialement (pathologie hématologique, infection grave, déficit immunitaire ou maladie de surcharge) n'ont pas été confirmés. Devant l'aggravation des troubles hématologiques, nécessitant plusieurs transfusions de culots globulaires et de plaquettes, une corticothérapie intraveineuse à forte dose était débutée, entraînant une régression de l'hépatosplénomégalie et des troubles hématologiques en quelques jours. L'évolution ultérieure était marquée par une prise pondérale insuffisante, une rhinite chronique et la réapparition progressive de l'anémie et de l'hépatosplénomégalie avec cytolysse. À 7 mois, des déformations osseuses des membres inférieurs étaient constatées. La découverte radiologique d'appositions périostées a fait évoquer le diagnostic de syphilis congénitale, confirmé par les sérologies TPHA et VDRL. La reprise du dossier obstétrical de la mère retrouvait une sérologie négative en début de grossesse et la notion de « condylomes » à 38SA. L'évolution clinique et biologique a été favorable après traitement par pénicilline G de la mère et de l'enfant.

Conclusion. – Ce cas clinique illustre la grande diversité des symptômes de la syphilis congénitale. Ce diagnostic est rarement évoqué et ne doit pas être éliminé sur une sérologie négative en début de grossesse, la contamination se faisant essentiellement durant les deux derniers trimestres, et ce d'autant plus que la primo-infection maternelle est récente.

P312

Tuberculose multifocale à propos d'un cas

M.E. DAINGUY, M. Folquet Amorissani, C. Kouakou
CHU de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire

La tuberculose demeure un problème de santé publique en Côte d'Ivoire, ce du fait de la pandémie de l'immunodéficience acquise. Elle constitue la première affection opportuniste chez les patients infectés par le virus du VIH/SIDA, prenant parfois une allure septicémique. Nous rapportons ici un cas de tuberculose multifocale chez un enfant immunocompétent.

Observation. – Fodé, 14 ans, adressé aux urgences de pédiatrie pour trouble de la conscience et hyperthermie. L'interrogatoire a révélé une notion de fièvre, toux, amaigrissement évoluant depuis deux mois. L'examen clinique a retrouvé : Pds : 34 kg, T° : 38,7°, Glasgow à 7, un syndrome méningé franc, un syndrome pyramidal de l'hémicorps gauche, une polyadénopathie cervicale, des râles crépitants disséminés dans les deux champs pulmonaires. La radiographie pulmonaire montrait une image de miliaire. Le tubage gastrique, l'intradermoréaction à la tuberculine et la sérologie rétrovirale sont revenus négatifs. Le scanner cérébral objectivait une hyperdensité spontanée de siège caudo-lenticulaire droit entourée d'un œdème péri-lésionnel hypodense. Vu le contexte clinique et les images TDM, le diagnostic de tuberculose cérébro-méningée, pulmonaire et ganglionnaire a été retenu. L'enfant a été mis sous polychimiothérapie associant rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol et corticothérapie. L'évolution a été défavorable marqué par la persistance des troubles de la conscience et de la fièvre, l'apparition d'une détresse respiratoire ayant emporté l'enfant au bout de 45 jours de traitement.

Conclusion. – La tuberculose multifocale reste une affection rare chez le sujet immunocompétent et est de pronostic sombre. Le diagnostic de tuberculose est souvent affirmé sur un faisceau d'arguments indirects. L'identification du type de mycobactérie par culture voire amplification génique (PCR) est de pratique peu courante dans nos conditions de travail.

P313

Turicella otitidis, agent pathogène ? Etude rétrospective au CHU de Montpellier en 2004

E. Jeziorski
CHU, Montpellier, France

Objectif. – *Turicella otitidis* est un bacille à Gram positif non fermentant qui est isolé quasi exclusivement de l'oreille moyenne. De rares cas d'infections à *T. otitidis* sont décrits dans la littérature, mais le rôle pathogène de cette bactérie méconnue reste très controversé, notamment dans les otites moyennes aiguës ou chroniques.

Patients et méthode. – Étude rétrospective des cas d'isolement de *T. otitidis* au CHU de Montpellier au cours de l'année 2004.

Résultats. – Nous avons retrouvé cette bactérie chez 14 patients. Parmi eux, un enfant de 3 ans présentait une otite moyenne aiguë perforée compliquée de mastoïdite due à *T. otitidis* confirmant le caractère pathogène de cette bactérie.

Conclusion. – *T. otitidis* est relativement fréquemment isolée de prélèvements provenant de l'oreille moyenne chez des patients ne présentant pas de pathologie auriculaire. Elle a cependant été impliquée dans certains cas d'infections avérées et, à ce titre, doit être considérée comme un pathogène opportuniste. Sa signification clinique reste parfois difficile à déterminer et chaque cas doit faire l'objet d'une interprétation spécifique. Au plan bactériologique, une identification précise de cette bactérie est indispensable afin de continuer à préciser son implication en pathologie.