

www.sfpediatric.com



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

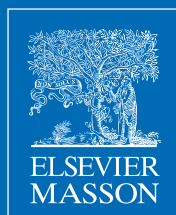
Archives de Pédiatrie

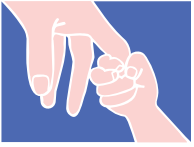
Juin 2009 - Vol. 16 - N° 6 - p.505-970



Congrès de la Société Française de Pédiatrie
et de l'Association des Pédiatres de Langue Française (APLF)
Toulouse, du 10 au 13 juin 2009

ISSN 0929-693X
58981





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

Archives de
Pédiatrie

Volume 16 / n° 6 (2009)

REPRODUCTION INTERDITE



**ELSEVIER
MASSON**

SNM

*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

D. Armengaud, A. Arsan, Y. Aujard, F.-M. Caron, A. Chantepie, P. Cochat, G. Cros, D. Gendrel, J.-P. Girardet, J. Haddad, D. Matthys, C. Turberg-Romain, J. Sarles, R. Tabin, M. Tardieu, P. Tounian.

RÉDACTION

Directeur de la rédaction

J. SARLES, hôpital d'enfants de la Timone, 13005 Marseille. Tél. : 04 91 38 80 60.
e-mail : jacques.sarles@ap-hm.fr ; arcped@ap-hm.fr

Rédacteurs en chef

J.-P. Girardet, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue Arnold-Netter, 75012 Paris.
e-mail : jean-philippe.girardet@trs.aphp.fr
Brigitte Chabrol, hôpital d'enfants de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille.
e-mail : brigitte.chabrol@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 :

L. Vallée, CHRU, hôpital R.-Salengro, clinique de pédiatrie, 59037 Lille cedex.

Mémoires originaux :

J.-P. Girardet, hôpital d'enfants Armand-Trousseau, 26, avenue Arnold-Netter, 75012 Paris.

Lettres à la rédaction :

G. Leverger, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue Arnold-Netter, 75012 Paris.

Faits cliniques :

U. Simeoni, hôpital de la Conception, 149, boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 05.

Mises au point :

B. Chabrol, hôpital d'enfants de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille.

Infos médicaments :

E. Autret Leca, hôpital Bretonneau, 37044 Tours cedex 01.

Imagerie du mois :

H. Ducou-le-Pointe, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue Arnold-Netter, 75012 Paris.

Recommandations :

O. Romain, hôpital Antoine-Béclère, 153, rue de la porte de Trivaux, 92141 Clamart cedex.

M. Tardieu, hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex.

Agenda : Jennifer Bosch, hôpital d'enfants de la Timone, 13005 Marseille. Tél. : 04 91 42 08 54.

e-mail : jennifer.bosch@ap-hm.fr ; arcped@ap-hm.fr

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.

- Lu pour le praticien : D. Rosenberg.

COMITÉ DE RÉDACTION DE PÉDIATRIE AU QUOTIDIEN

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

Suppléments, hors séries, numéros congrès

M. Dehan, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.

Archives de pédiatrie (ISSN 0929-693X) 2009 (volume 16) Un an ; 12 numéros. France (TTC) : 366 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 - Valérie Martin. Tél. : (33) 01 71 16 50 28. Fax : (33) 01 71 16 51 67.

E-mail : v.martin@elsevier.com

Secrétaire général de rédaction - Willie van Berkum.

Régie publicitaire - Benoît Sibaud. Tél. : (33) 01 71 16 51 37. Fax : (33) 01 71 16 51 51. E-mail : b.sibaud@elsevier.com

Site web : www.compharma.fr

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

Éditeur - Catherine Romain

Directeur de la publication - Daniel Rodriguez

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://www.em-consulte.com>

Imprimé en France par Technic Imprim, 91 Les Ulis.

Dépôt légal à parution

© 2009 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 Holding 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 premier numéro de l'année. Vous pouvez aussi accéder à ces instructions en vous rendant sur le site <http://www.em-consulte.com>

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com





NaturNes®

Pour accompagner bébé à chaque étape de son développement.



Des recettes simplifiées et naturelles

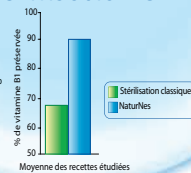
- Ingrédients 100% d'origine naturelle¹
- Sans ajouts superflus : sans sucres ajoutés², sans sel ajouté, sans épaississant, sans amidon modifié³, sans conservateur³, sans colorant³

Une meilleure préservation des nutriments et des saveurs

Procédé unique de cuisson vapeur douce où chaque famille d'ingrédients est cuite séparément

- Stérilisation UHT

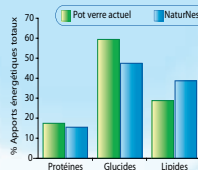
Test de préservation des nutriments - NaturNes stérilisation classique, % de traceur préservé (vitamine B1)



Un équilibre nutritionnel optimisé

- Source d'AGE⁴
- Teneur ajustée en protéines
- Source de fibres douces

Exemple: recette Carottes-Riz-Jambon, NaturNes comparé aux pots en verre: 4 fois plus d'oméga 3, 4 fois moins de sodium.



Une gamme désormais complète !



Texture Veloutée



Texture Moulinée



Morceaux Fondants



Petits Morceaux

¹ Ajout de vitamine C dans les recettes de fruits ² Contient des sucres naturellement présents ³ Conformément à la réglementation ⁴ Pour Les références légume, légume viande et légume poisson



Disponible en ligne sur

www.sciencedirect.com
Mots clés : Asthme, Urgences

La crise d'asthme aiguë en pédiatrie

Management of acute asthma exacerbation in childhood: French recommendations

C. Marguet*, I. Michelet, L. Couderc, M. Lubrano

Unité de pneumologie et allergologie, CRCM, département de pédiatrie médicale,
CHU Charles-Nicolle, 76031 Rouen cedex, France

La crise d'asthme aiguë est une des urgences pédiatriques identifiées les plus fréquentes. La population pédiatrique est particulièrement concernée par cette affection : la majorité des enfants admis aux urgences pour asthme ont moins de 6 ans, et ils sont à risque d'hospitalisations multiples. Récemment, des recommandations françaises ont été émises [1].

1. Définitions

Deux tableaux cliniques sont les plus fréquents. La crise d'asthme définie par un accès paroxystique de durée brève. Les symptômes, dyspnée, oppression thoracique, sibilants mais aussi toux, volontiers nocturnes, cèdent sous l'effet des bronchodilatateurs de courte durée d'action (BDCA). L'exacerbation est définie par la persistance des symptômes respiratoires au-delà de 24 heures, quel que soit le mode de début progressif ou brutal. La réponse aux BDCA est plus aléatoire.

2. Évaluer la gravité

Cette étape essentielle repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et l'utilisation de l'oxymétrie de pouls selon le lieu de consultation. Trois stades sont définis : gravité légère, modérée ou sévère (tableau I). À ces critères cliniques, s'ajoutent des facteurs de risque : asthme instable, augmentation de la fréquence ou de la gravité des crises, antécédent d'hospitalisation, d'allergies multiples, ou alimentaires, sevrage récent en corticoïdes oraux, le jeune enfant (< 4 ans) et l'adolescent, ou certains facteurs déclenchants (les aliments, l'anesthésie, le stress psychologique, alternariose, les virus chez l'atopique).

3. Demander un avis médical ou une évaluation en milieu hospitalier

Celui-ci doit être demandé si l'épisode aigu ne cède pas 1 heure après l'administration de BDCA ou si la crise est inhabituelle dans sa présentation ou dans sa gravité. De même, toute crise grave ou modérée ne répondant pas au traitement doit être évaluée dans un service d'accueil et d'urgence.

Tableau I.
Évaluation de la gravité

Crise sévère	Crise modérée	Crise légère
Sibilants rares, MV diminué ou absent	Sibilants ± toux FR augmentée	Sibilants ± toux FR normale
DR franche + cyanose	Mise en jeu des muscles respiratoires	ni DR, ni cyanose
FR > 30/min si > 5 ans FR > 40/min si 2-5 ans	accessoires	
Activité impossible	Marche difficile	Activité et parole normales
Troubles de l'élocution	Chuchote 3 à 5 mots	
Chute PA systolique/ diastolique		
• 3-5 ans : 68-36 mmHg • 7-8 ans : 78-41 mmHg • 10-11 ans : 82-44 mmHg		
Faible réponse aux β_2	Réponse conservée aux β_2	Réponse conservée
DEP ≤ 50 %	50 % < DEP < 75 %	DEP > 75 %
SaO ₂ ≤ 90 %	90 % < SaO ₂ < 95 %	SaO ₂ > 95 %
Gaz du sang : normocapnie ou hypercapnie*	Hypocapnie	Examen non justifié

* La capnie peut s'évaluer sur une gazométrie veineuse
FR : fréquence respiratoire ; PA : pression artérielle ; MV : murmure vésiculaire ; DEP : débit expiratoire de pointe ; DR : détresse respiratoire.

4. Les examens complémentaires

Ils ne sont pas systématiques. La radiographie de thorax, de face uniquement, est indiquée si l'enfant n'a jamais eu d'imagerie, si la crise est modérée et fébrile ou si la crise est grave.

5. Le traitement de la crise (fig. 1)

Celui-ci est adapté à la gravité initiale et secondairement à la réponse au traitement. Les règles principales sont : 1) l'administration par voie inhalée à dose efficace et répétée de BDCA, traitement d'urgence de l'asthme aigu. Il est important de rappeler qu'il n'existe pas de dose maximale. Son mode d'administration est variable, de quelques bouffées à la nébulisation itérative ou continue ; 2) l'utilisation le plus précocement possible de la corticothérapie

* Auteur correspondant.

e-mail : christophe.marguet@chu-rouen.fr

orale, si il existe des facteurs de risque ou des critères de gravité, ou dès qu'une réponse insuffisante aux BDCA est constatée. Les molécules ayant démontré leur efficacité sont la prednisone et la prednisolone (1-2 mg/kg sans dépasser 60 mg) ; 3) Prolonger le traitement par BDCA pendant un minimum de 7 jours, et proposer un suivi clinique à 24 h ou 48 h pour suivre l'évolution de la crise ; 4) Proposer ou réévaluer un traitement de fond pour un minimum de 3 mois en fonction de l'histoire clinique ou de la gravité de la crise ; 5) Proposer un plan d'action pour la prise en charge à domicile.

6. Décider d'une hospitalisation

En dehors des critères de non-réponse ou de gravité extrême de la crise, il faut tenir compte des antécédents et du terrain, et des critères habituels et non spécifiques de recours aux soins ou d'environnement social. L'évaluation de la gravité chez le nourrisson est souvent plus difficile, et l'hospitalisation plus facile. La réponse au protocole thérapeutique sur des paramètres prédéterminés à H4 (SpO₂ %, DEP, score clinique) apparaît être le meilleur critère décisionnel. Si la SpO₂ à l'admission seule n'est pas un élément suffisant, une hypoxémie sévère (SpO₂ < 91 %) est une indication à l'hospitalisation car expose à un risque de rechute élevé.

7. Le traitement de la forme grave résistante au traitement inhalé ou ne permettant pas un traitement inhalé

Le traitement est précédé d'une gazométrie. Les BDCA sont administrés par voie injectable. La terbutaline (5 mg/1 ml) par voie sous cutanée permet de lever un bronchospasme aigu. Ce médicament

est disponible en ville et doit faire partie de la trousse d'urgence des praticiens. Elle s'administre à la dose de 0,07 mg/kg. Le salbutamol par voie IV est administré à des doses supérieures à celles recommandées dans l'AMM : les doses habituelles en pratique sont 0,05 mg/kg en dose de charge si le patient n'a pas reçu de BDCA à forte dose par voie inhalée et 0,005 mg/kg/min minimum en perfusion continue. La dose est augmentée en fonction de la réponse au traitement. L'aminophylline IV a une efficacité démontrée chez l'enfant et l'adolescent : la dose de charge est de 6 mg à 10 mg/kg, puis de 0,5 à 0,9 mg/kg/heure en perfusion continue. Réservée en seconde intention à l'asthme aigu grave hospitalisé en réanimation pédiatrique, le monitoring des taux sériques est indispensable (taux sériques recommandés entre 5 à 15 µg/ml). L'Indication de la ventilation assistée est variable et repose sur des critères cliniques et gazométriques. L'adrénaline n'a pas d'indication.

8. Les effets secondaires des traitements

Quel que soit le mode d'administration, inhalé ou IV, les BDCA à forte dose augmentent transitoirement la tachycardie due à la détresse respiratoire, provoquent des hypokaliémies, une hyperglycémie et une diminution cliniquement non significative de la pression artérielle diastolique. Le rôle associé des corticoïdes doit être pris en compte. Des extrasystoles supraventriculaires ont été rapportées. Dans ce contexte un monitoring cardio-respiratoire avec tracé, de la tension artérielle, de la SaO₂ % est impératif. La surveillance métabolique est également nécessaire. Notre expérience montre que la tolérance du salbutamol IV est bonne chez l'enfant, et nous avons opté pour une supplémentation systématique par potassium.

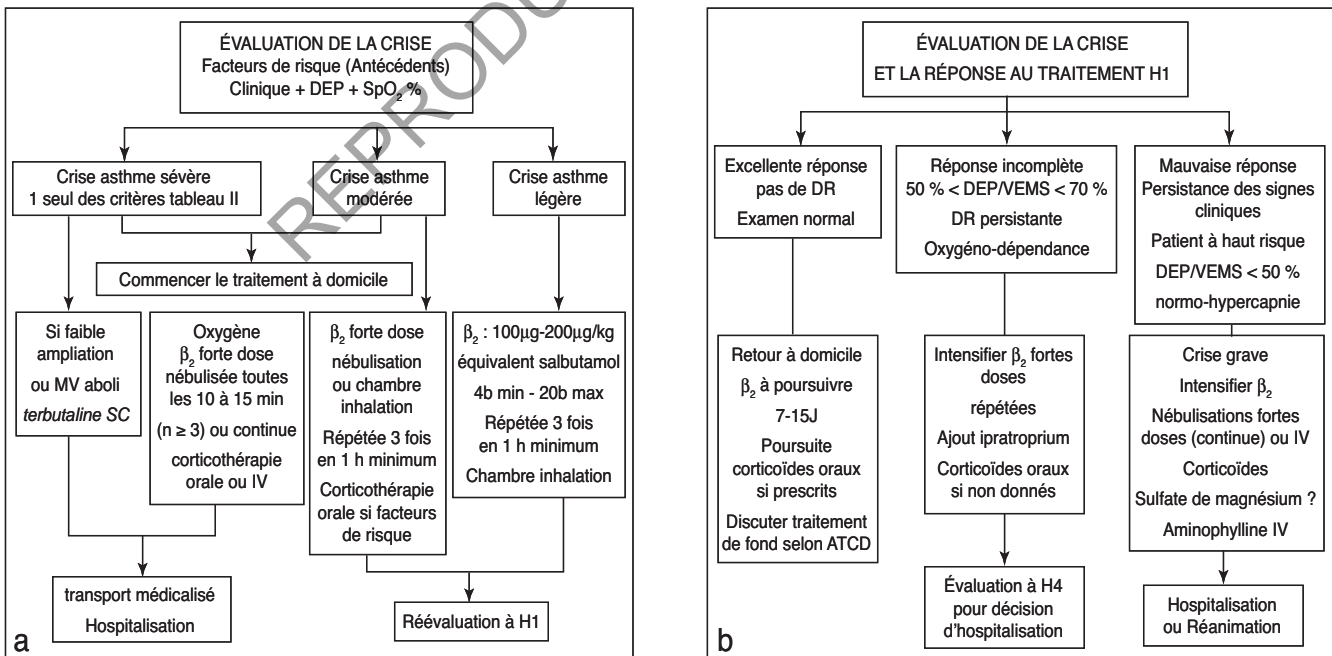


Figure 1. Proposition du traitement initial (1a) et évaluation à H4 (1b) de la crise d'asthme aiguë en pédiatrie. Dans tous les cas, il faut commencer le traitement le plus précocement possible et à domicile. Les nébulisations de bronchodilatateurs de courte durée d'action sont administrées avec des posologies de 2,5 mg si l'enfant pèse moins de 16 kg et 5 mg s'il pèse plus de 16 kg. La corticothérapie repose sur la prednisone ou prednisolone à la posologie de 1 à 2 mg/kg/j sur une durée de 5 jours.

9. Les traitements adjuvants

Maladie hypersécrétante, l'hydratation soit par voie orale ou par voie veineuse selon la gravité doit être adaptée. L'oxygénothérapie est indiquée en cas d'hypoxémie, afin de maintenir une SaO₂ % > 94 %. Elle se délivre soit par lunettes jusqu'à 3 l/min, au-delà par masque à haute concentration ou à défaut par sonde nasale. Le sulfate de magnésium a été utilisé avec succès par voie IV à la dose de 25-75 mg/kg sans dépasser 2 g. Son utilisation par voie inhalée pourrait avoir un intérêt. Les anticholinergiques (Atrovent®)

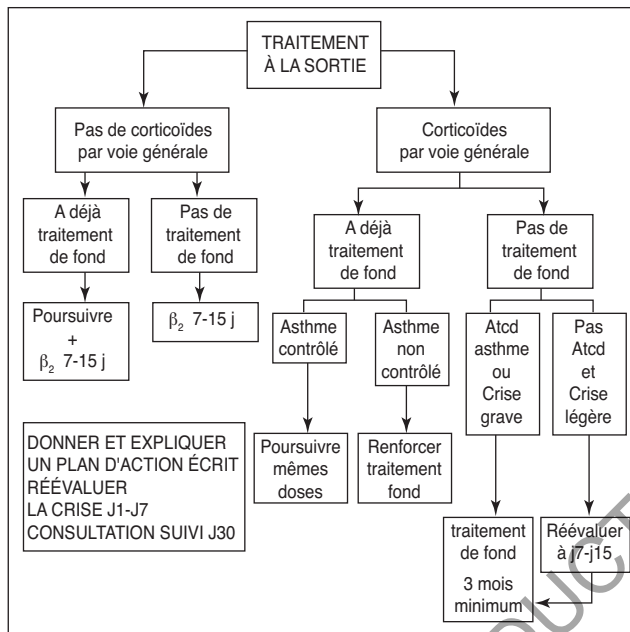


Figure 2. Proposition de conduite à tenir au décours d'une crise d'asthme.

ne sont pas indiqués de façon systématique dans l'asthme aigu de l'enfant, faute de preuves démontrant son efficacité. Il se discute dans l'asthme grave. L'antibiothérapie est rarement indiquée dans l'asthme aigu de l'enfant, même en cas de fièvre ou de crise grave. Les facteurs déclenchants infectieux sont essentiellement viraux, rarement des bactéries atypiques (< 5 %). Les mucofluidifiants, la kinésithérapie, l'Heliox® n'ont pas d'indication.

10. Penser à la prise en charge au décours de la crise

Les rares études du suivi des enfants au décours de la crise montrent un taux de rechute élevé dans le mois qui suit, sans déterminer de facteurs de risques. Ainsi, il faut certainement proposer un traitement par BDCA d'au moins une semaine, et un suivi clinique dans le mois qui suit (fig. 2). Il est également recommandé de proposer un plan d'action concret, écrit et expliqué aux parents, afin d'optimiser la gestion de l'asthme et des crises à domicile.

11. Conclusion

Il n'existe pas de protocole optimal actuellement défini pour la prise en charge de la crise d'asthme chez l'enfant. Cet objectif reste difficile à atteindre compte tenu des facteurs multiples qui entrent en jeu dans la réponse au traitement.

Référence

1. Marguet C, pour le Groupe de Recherche sur les Avancées en PneumoPédiatrie (GRAPP). Prise en charge de la crise d'asthme de l'enfant (nourrisson inclus). Recommandations pour la pratique clinique. Rev Mal Respir 2007;24:427-39.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Asthme

Asthme : comment conduire un traitement de fond, de l'initiation à l'arrêt ?

Management of asthma treatment: initiation and follow up

A. Deschildre*, S. Flammarion, D. Romero, C. Santos, C. Thumerelle

Unité de pneumologie allergologie pédiatrique, Clinique de pédiatrie, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

La notion de contrôle est au cœur du traitement de l'asthme. L'objectif pour l'enfant est un contrôle total c'est-à-dire l'absence de symptômes diurnes et nocturnes et une fonction respiratoire normale [1]. Le traitement de fond sera donc adapté pour l'obtenir et le conserver, avec la pression thérapeutique minimale.

1. Les principes généraux

Les corticoïdes inhalés (CSI) constituent la pierre angulaire du traitement de fond [2]. On définit des doses faibles, moyennes, et élevées (tableau I). Quatre-vingt à 90 % de l'effet des CSI sont obtenus pour une dose faible à moyenne [3]. Par conséquent, l'association à une autre famille de médicaments est préférée à l'augmentation de la dose de CSI.

En cas de non contrôle de l'asthme, il faut avant d'augmenter le traitement s'assurer de l'absence de diagnostic différentiel et rechercher les facteurs de non contrôle : défaut d'observance, mauvaise utilisation du dispositif d'inhalation, facteur de risque non contrôlé : environnement (allergènes, tabac), rhinite allergique, obésité, facteur psychologique, ... [4]. Dès lors que le traitement relève de doses élevées de CSI, il est nécessaire d'envisager un suivi en consultation spécialisée pour une évaluation diagnostique et thérapeutique.

Tableau I.
Doses journalières faibles, moyennes et fortes de CSI chez l'enfant, en µg/j [7]

	Doses « faibles »	Doses « moyennes »	Doses « élevées »
Béclométasone*	250	500	> 500
Budésonide	200	400	> 400
Fluticasone**	100	200-250	> 250

* Doses à diviser par deux pour les spécialités QVAR® et NEXXAIR®.

** sans dépasser la dose maximale de 400 µg/j.

* Auteur correspondant.
e-mail : adeschildre@chru-lille.fr

2. Initiation du traitement : obtenir le contrôle (stratégie ascendante)

L'initiation du traitement repose sur les CSI, à dose faible à moyenne, pour un minimum de 3 mois. Les consultations sont programmées tous les 1 à 3 mois selon l'importance des symptômes cliniques et du syndrome obstructif. Les EFR sont régulièrement contrôlées (tous les 3 à 12 mois). Les antileucotriènes (ALT) (montelukast) sont une alternative possible en monothérapie, dans le respect de l'AMM, c'est-à-dire en cas d'incapacité à adhérer à un traitement par CSI, d'absence d'exacerbation traitée par corticothérapie générale dans l'année précédente et de stricte normalité de la fonction respiratoire, à partir de l'âge de 6 ans [5]. En cas de non contrôle sous des doses légères à moyennes de CSI, on opte pour un traitement associé : bronchodilatateur de longue durée d'action (BDLA) en première intention ou ALT en alternative [6, 7]. Ce palier est également proposé d'emblée en cas d'antécédent d'asthme aigu grave ou d'asthme très actif (fig. 1).

3. Traitement de fond en cas d'asthme contrôlé (stratégie descendante)

La réduction des doses de CSI est la priorité, de façon progressive, tous les 3 à 6 mois, jusqu'à atteindre la dose minimale permettant

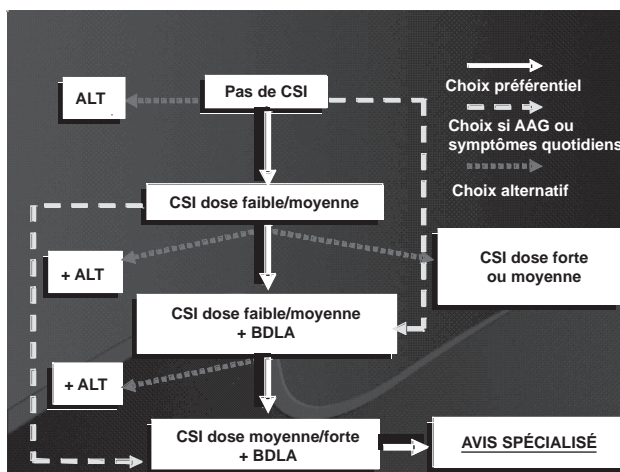


Figure 1. Traitement de fond : obtenir le contrôle (stratégie ascendante).

de maintenir le contrôle de l'asthme (dose minimale efficace) (fig. 2) [7]. En fonction de la posologie initiale de CSI, la diminution des doses se fait par palier de 25 à 50 %. Lors de la décroissance, le passage à une monoprise peut être envisagé pour favoriser l'observance. En cas de traitement additionnel, à doses fortes/moyennes de CSI, la priorité est la réduction de la dose de CSI. Après avoir atteint une dose faible de CSI, on peut arrêter les CSI ou le traitement additionnel selon la situation. En cas de traitement associant un ALT, une fois la dose faible de CSI atteinte et après arrêt d'un éventuel BDLA, un maintien de l'ALT en monothérapie peut être discuté. Il n'est pas recommandé de laisser un BDLA seul, sans CSI, en traitement de fond quotidien. Cette stratégie doit prendre en compte la perception du contrôle par l'enfant/les parents et le médecin (clinique, fonction respiratoire), le caractère saisonnier (infections virales, charge allergénique) de l'asthme. Il faut de préférence éviter de réduire ou d'arrêter le traitement en période automno-hivernale (rentrée scolaire, infections virales) ou lors de la saison pollinique pour les patients allergiques. En cas de contrôle total maintenu depuis un an, avec un traitement de fond au niveau le plus bas, un arrêt peut être envisagé ; une réévaluation clinique et fonctionnelle est nécessaire dans les 3 à 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

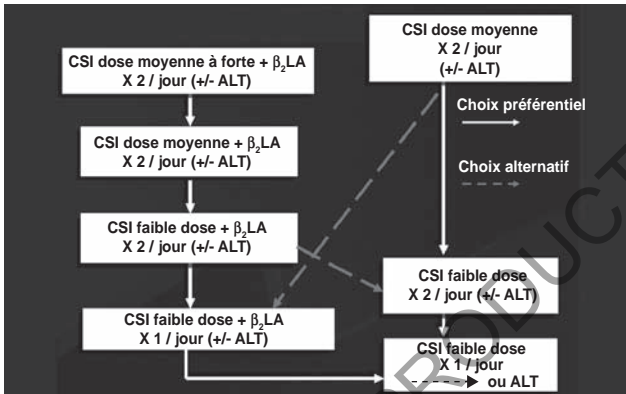


Figure 2. Traitement de fond en cas d'asthme contrôlé (stratégie descendante).

Références

1. de Blic J, Deschildre A, pour le Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP). Suivi de l'enfant asthmatique : définitions et outils de mesure. *Rev Mal Respir* 2008;25:695-704.
2. Marguet C, pour le Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP). Du bon usage des corticoïdes inhalés chez l'enfant asthmatique. *Rev Mal Respir* 2004;21:1215-24.
3. Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:253-6.
4. de Blic J, pour le Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP). Observance thérapeutique chez l'enfant asthmatique. Recommandations pour la pratique clinique. *Rev Mal Respir* 2007;24:419-25.
5. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116:360-9.
6. de Blic J, Poterre M, Attali V, et al. Salmeterol/fluticasone propionate is superior to doubling the dose of fluticasone propionate in children with asthma. *Allergy* 2007;62 (suppl 83):397 (abst 1121).
7. de Blic J, pour le Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie (GRAPP). Quand et comment modifier la prise en charge de l'enfant asthmatique à partir de 4 ans ? *Rev Mal Respir* 2009, *in press*.

Qu'est-ce que dépister ?

Screening: what does this mean?

P. Le Coz

*Maître de conférences en philosophie à la Faculté de Médecine de Marseille (EA 3783),
Vice-Président du Comité consultatif national d'éthique. Espace éthique méditerranéen,
Hôpital de la Timone, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France*

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Dépistage, Éthique, Néonatalogie,
Prévention, Prédiction

Le dépistage est un concept qui appartient au registre de la chasse. Dépister, selon le Littré, c'est « découvrir la trace, les pistes du gibier et le poursuivre en conséquence ». Fusils à l'épaule, les chasseurs traquent les lièvres et les sangliers à partir des empreintes de pattes qu'ils laissent sur le sol forestier, en vue de les abattre.

Par extension, ce terme a été transféré dans le domaine des enquêtes criminelles. La police dépiste un malfaiteur en fuite à partir des indices qu'il laisse sur son passage à son insu (empreintes digitales, ADN...). Le dépistage participe d'une chasse à l'homme, il vise à intercepter les suspects et neutraliser les coupables.

Ces considérations terminologiques nous rappellent que c'est à travers des acceptations à connotation volontariste et offensive que l'idée maîtresse du dépistage s'est mise en place. L'objet d'un dépistage (qu'il s'agisse de gibier ou de criminels en fuite) est dévalué ; on ne cherche pas son intérêt. Il ne tombe pas sous le regard mais on peut le débusquer derrière les apparences au moyen d'instruments de détection et d'armes appropriées.

Les premières occurrences du terme sont toujours présentes dans la langue française et même quotidiennement employées dans les médias. C'est la raison pour laquelle la transposition du concept de « dépistage » dans le champ des pratiques médicales ne va pas sans ambiguïté. Rarement les praticiens, familiarisés qu'ils sont avec l'usage du terme « dépistage », se demandent quel écho celui-ci fait résonner dans les esprits. Quel est l'impact de son emploi au sein de la population qui en est la « cible » ? On ne saurait passer sous silence les effets subjectifs d'un concept qui évoque spontanément la traque au gibier, l'organisation d'une battue ou la poursuite de suspects par les forces de l'ordre.

Le transfert du concept de dépistage du lexique de la chasse à celui de la médecine n'est cependant pas dépourvu d'intérêt sur un plan éthique. Il a l'avantage d'annoncer, en filigrane, le questionnement critique qui sous-tend tout programme de dépistage : comment dépister des personnes humaines sans prendre le risque de les traiter comme des échantillons d'une espèce ? Ne parle-t-on pas de façon suggestive de « dépistage de masse » ou d'enfants « suspects » ?

Pour un médecin dont la vocation fondamentale est sinon de guérir, du moins de soigner, dans le cadre d'un colloque singulier, il ne saurait être anodin de cibler un groupe d'individus qui ne se

plaignent de rien, qui ne se sentent pas malades, qui consentent de façon seulement tacite ou formelle, et souvent même, qui n'ont rien demandé.

1. Le contenu sémantique du concept de dépistage

Contemporain de la naissance de la santé publique, à la fin du XIX^e siècle, le dépistage a été un signe avant-coureur de la modernisation de la médecine, son élévation au-delà de sa dimension artisanale immémoriale. Grâce aux avancées de l'épidémiologie et l'affinement des outils d'investigation de la science moderne, l'art médical dilate sa sphère d'activité au-delà du classique examen clinique. Pour la première fois, il s'agit d'aller au-devant d'une maladie ou d'un facteur de risque chez une personne qui ne se plaint pas de symptômes particuliers.

Dans ses premières modalités, le dépistage a consisté à localiser les germes microbiens. Puis, tout au long du siècle écoulé, son champ n'a cessé de s'étendre. Extension de son objet (nombre de pathologies ou handicaps ciblés) mais aussi de ses finalités (visées moins curatives, plus préventives). Aujourd'hui, le dépistage vise à déceler des cellules anormales, des tumeurs à l'état naissant (pré-cliniques) ou encore des anomalies (physiologiques, métaboliques, etc.) susceptibles d'entraîner des pathologies estimées graves (vu son coût, le dépistage des maladies bénignes ne présenterait guère d'intérêt). On retiendra que, quelle que soit l'affection visée, le dépistage est centré sur ce qui n'est pas ou peu apparent.

Même s'ils lui sont souvent associés, les caractères *systématique* et *universel* ne sont pas des composantes intrinsèques au concept de « dépistage ». En dehors des dépistages de masse, se développent chaque année des dépistages spécifiques, centrés sur une population ciblée (en fonction de la tranche d'âge, du sexe, etc.). Les dépistages de masse (ou dépistages systématiques) concernent une population non sélectionnée. En revanche, un dépistage ciblé est proposé en fonction de risques individuels. Selon les antécédents familiaux, en fonction de paramètres environnementaux (addictions, etc.), un médecin peut recommander à une personne de procéder au dépistage de l'hypercholestérolémie pour pouvoir éventuellement la traiter par un régime ou l'administration de médicaments, éviter le surgissement d'une maladie cardiovasculaire. De même, le dépistage du VIH vise les individus ayant des conduites à risque. En la circonstance, face à l'éventualité d'une contamination, la recommandation du médecin peut prendre la

* Auteur correspondant.
e-mail : Pierre.lecoz@ap-hm.fr

forme de l'incitation. Le cas du dépistage du Sida nous rappelle que les catégories d'*anonymat* et de *gratuité* appartiennent en propre au concept de dépistage.

On notera que si, en règle générale, c'est le patient qui interpelle le médecin, en fonction des symptômes qu'il ressent, dans la logique du dépistage, la relation tend à s'instaurer en sens inverse. En fonction des résultats des tests de dépistage, les investigations seront suivies ou non d'examen complémentaires et/ou de traitements. Le « diagnostic » prolonge, complète, affine, confirme ou dément (faux positifs) les informations recueillies au cours du dépistage. Le diagnostic n'est pas un test ou une procédure technique mais le fruit d'un raisonnement appelé à localiser l'origine du dysfonctionnement pressenti lors du dépistage.

Ce qui pose question dans le dépistage n'est donc pas de savoir s'il a sa place en médecine : il fait partie de son essence, en améliorant les dimensions de pronostic et de prévention qui sont consubstantielles à l'art médical. Le vrai problème est plutôt de savoir jusqu'où on peut étendre la pratique du dépistage sans que sa finalité ne s'en trouve obscurcie. On parle beaucoup plus de dépistage que par les temps passés. Jamais le terme de dépistage n'aura été aussi envahissant, tant dans la littérature médico-scientifique que dans la presse à grand public. Ce que le dépistage gagne ainsi en extension, ne risque-t-il pas de le perdre en signification ? La vogue tous azimuts du dépistage ne participerait-elle pas d'un processus plus général de technicisation de la médecine et d'effacement de sa dimension clinique ?

2. Les risques de dévoiement du sens initial du dépistage

Le fait est qu'on dépiste de plus en plus et à tous les âges : avant et après la naissance, mais aussi à l'adolescence. En 2006, par exemple, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a été consulté sur l'opportunité d'un « dépistage » des troubles du comportement chez les enfants de moins de trois ans [1]. Peut-on prévenir les phénomènes de délinquance par une politique de dépistage des troubles de conduites chez des enfants de trois ans ? N'y a-t-il pas un risque d'amalgame entre prévention, prédiction et dépistage ? « Le danger est d'émettre une prophétie autoréalisatrice, c'est-à-dire de faire advenir ce que l'on a prédit du seul fait qu'on l'a prédit. » [1].

Sur un autre plan, on peut craindre que des intérêts lucratifs se dissimulent derrière le principe d'une bienveillante protection contre des maux à venir. Le foisonnement actuel des tests génétiques sur internet en fournit une bonne illustration. En général, les démarches prédictives sont fondées sur des informations génétiques où le facteur héréditaire l'emporte nettement sinon exclusivement sur les paramètres environnementaux comme c'est le cas de la Chorée de Huntington. Le dépistage se confond alors avec la prédiction puisque le médecin cherche à identifier longtemps à l'avance quelle affection surviendra dans la vie du sujet qui s'adonne au test.

Cependant, le récent développement du business du gène, via l'essor d'entreprises de « génomique personnelle » qui vendent sur internet des tests de susceptibilité génétique (diabète, obésité, cancers, etc.) atteste des risques de dévoiement d'une pseudo-médecine commerciale qui use et abuse du concept de dépistage. Moyennant quelques centaines d'euros, ces entreprises annoncent à ceux qui sont en quête de leur « moi génétique » s'ils sont ou non porteurs de l'une ou l'autre des mille maladies génétiques

déjà répertoriées dans leurs catalogues en ligne. Un traitement nutritif approprié leur sera recommandé (si on découvre qu'ils ont le « gène de l'obésité » par exemple). Ainsi, l'adage « mieux vaut prévenir que guérir » devient l'alibi favori du marketing pharmaceutique.

Face à ce risque d'une inflation du dépistage, il revient aux professionnels, aux associations, aux tutelles sanitaires de prendre position officiellement, de dire s'il y a lieu de borner ou d'élargir la finalité du dépistage : le dépistage doit-il toujours être au service d'une amélioration du bien-être des personnes ? Peut-on admettre qu'au nom du respect du principe d'autonomie, le dépistage puisse faire entorse au principe de bienfaisance le cas échéant ? Depuis l'aube des temps modernes, la culture individualiste a promu les valeurs de la connaissance de soi et de la liberté. Quelles autres valeurs peut-on lui opposer à présent ?

3. De la théorie à la pratique : difficultés à appliquer toutes les composantes du concept de « dépistage »

En toute rigueur, on dépiste avant d'entreprendre un diagnostic qui est censé valider ou infirmer les éléments d'information recueillis au moment du dépistage. Mais cette différence entre les deux concepts est-elle clairement apparente à tous les esprits ? La loi de bioéthique parle de *diagnostic* prénatal, non pas de *dépistage* prénatal [2]. Pourtant, la Haute autorité de santé elle-même emploie les termes de « stratégie de *dépistage* de la trisomie » [3]. Le dépistage semble être une étape dans une démarche diagnostique. La subtilité qui distingue l'un de l'autre est d'autant plus difficile au moment de l'explication à transmettre aux parents, notamment en période néonatale que les conditions émotionnelles de réceptivité de l'information ne sont pas propices à sa compréhension. Comment bien faire comprendre aux couples que le dépistage n'est pas un diagnostic (test de la mucoviscidose, test de la surdité, notamment) ?

En médecine prénatale, l'articulation entre « dépistage » et « prévention » pose également des difficultés. Un dépistage en la circonstance, prévient l'apparition de la maladie ou du handicap en évinçant l'être humain porteur des affections dépistées. Peut-on encore parler de prévention de la maladie si la prévention revient à supprimer le malade ?

Cela n'implique assurément pas qu'il faille interdire le diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI). Quoi qu'en disent certaines autorités ecclésiastiques, en effet, le dépistage de la trisomie 21 (affection d'une particulière gravité incurable au moment du diagnostic), est légitime tant sur un plan éthique que psychologique [4]. Il n'en reste pas moins nécessaire de s'interroger sur la pertinence de l'emploi de certains concepts utilisés hâtivement pour décrire les pratiques sélectives ou abortives, dès lors que la prévention des anomalies embryonnaires ou fœtales débouche sur un DPI assorti d'un tri ou une interruption de grossesse (IMG). Le dépistage peut s'inscrire dans une politique de prévention à la condition de préciser ce que l'on entend par « prévention » ; en l'occurrence, l'anticipation d'une souffrance morale chez les parents que le dépistage (prénatal) cherche à leur épargner.

Dans le domaine de la néonatalogie, on sait que la France a progressivement déployé une politique de dépistage systématique au cours des dernières décennies destinée à identifier et prévenir cinq affections graves (phénylcétonurie, hypothyroïdie congénitale,

drépanocytose, hyperplasie des surrénales et mucoviscidose). Cette politique prend appui sur la nomenclature de Wilson et Jungner qui, les premiers, ont déterminé les critères auxquels une maladie devait être subordonnée pour justifier la mise en place d'un dépistage néonatal : gravité, fréquence (> 1/15 000), curabilité avant survenue de troubles irréversibles, simplicité, reproductibilité et efficacité du test, pour un rapport coût/bénéfice socialement acceptable [5].

Parce qu'elle se prêtait en tout point à ces critères, la phénylcétonurie est devenue le prototype de la pathologie à dépister en maternité. Si l'hypothyroïdie congénitale a pu s'y calquer sans difficulté, ce ne fut déjà plus exactement le cas avec le dépistage précoce de la drépanocytose. En effet, pour répondre au critère du « coût acceptable », les acteurs du dépistage ont dû cibler les populations plus particulièrement concernées, en limitant sa pratique aux nouveau-nés à risque. Certes, les équipes médicales sont habituées à ajuster leurs démarches diagnostiques en fonction de considérations ethniques (maladie périodique par exemple). Cette forme de sélection empirique jouit d'un bon niveau d'acceptabilité sociale. Néanmoins, du fait précisément de son caractère empirique, son degré de fiabilité est moins élevé. Car s'il est aisé de spécifier certaines populations à risque élevé (populations noires), il est plus subtil de cerner les populations du pourtour méditerranéen. Sans remettre en cause l'intérêt du dépistage de cette pathologie, cet exemple illustre cependant la difficulté de faire coexister dans la réalité, toutes les composantes du concept de dépistage prénatal. La pratique ne parvient qu'à coïncider partiellement avec ce que la théorie exige. Dans l'exemple de la drépanocytose, si on étend le dépistage à l'ensemble de la population, on augmente la fiabilité et l'efficacité du test. Mais du même coup, le critère du rapport coût/bénéfice demande à être évalué [6].

En d'autres cas, c'est la prévention de maux graves et irréversibles qui pose problème. On sait que le dépistage de la mucoviscidose a des effets bénéfiques sur la prise en charge (orientation rapide vers un centre spécialisé) [6]. Il n'en reste pas moins que l'instauration de ce dépistage entraîne un écart au regard des critères de Wilson et Jungner. En effet, si les critères de la fréquence et la gravité sont respectés, on ne dispose à ce jour d'aucun traitement curatif de la mucoviscidose. Le recours à la biologie moléculaire inscrit dans une filière de soins les porteurs de formes dites « frontières » dont le pronostic est pourtant moins péjoratif. Le recours à une stratégie de dépistage sans biologie moléculaire pourrait être une réponse à ces questions [7].

L'exemple de la mucoviscidose interroge la signification éthique d'un dépistage. En effet, au regard des lois de bioéthique, il ne va pas de soi de recueillir sur des enfants une information relative à leur patrimoine génétique qui les transforme en « porteur sain » du fait qu'ils ont été identifiés en tant que « hétérozygotes » [8]. L'accès à une information qui touche à l'intimité d'un tiers sans son consentement ni bénéfice direct et immédiat constituera probablement la pierre d'achoppement des tests de dépistage des maladies métaboliques [9].

4. Conclusion

Le dépistage perdrait tout sens s'il en venait à servir le fantasme d'une vie qui serait débarrassée de tous ses risques. Dépister ne saurait être un but en soi, surtout lorsqu'on sait les inquiétudes que peuvent laisser ce type d'intrusion dans des corps humains. Etant donné la difficulté de faire coexister toutes ses composantes, un tel concept demeure difficile à matérialiser au regard de la pratique.

Le concept de dépistage et les critères théoriques qui lui sont consubstantiels doivent demeurer à titre d'idéal régulateur pour les professionnels du dépistage sous peine de porter un sérieux discrédit à une pratique qui apparaîtra aux yeux de la population comme une entreprise aléatoire, agressive, policière voire commerciale. Les pouvoirs accrus nés des avancées du savoir génétique et biologique rendent d'autant plus impérative la réflexion sur les limites de son ressort.

Références

1. Comité Consultatif National d'Éthique, Avis n° 95, « Problèmes éthiques posés par des démarches de prédiction fondées sur la détection de troubles précoces du comportement chez l'enfant », 6 février 2007.
2. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004, relative à la bioéthique, Journal officiel de la République française, n° 182, 7 août 2004.
3. Évaluation des stratégies de dépistage de la trisomie 21, Recommandation en santé publique, Juin 2007, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540874/evaluation-des-strategies-de-depistage-de-la-trisomie-21.
4. Le Coz P, Malzac P. Diagnostic de trisomie : quelle information pour les couples ? Revue du Praticien (Gynécologie-Obstétrique), 2008-06, n° 124:12-14.
5. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva, WHO 1968 (Public health paper) N° 34. Geneva : *Health Technology Assessment* 1:11.
6. Grosskopf C, Farriaux JP, Vidailhet M, et al. Le programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose: mise en place et organisation. Arch Pediatr 2003;10 Suppl 2:3645-95.
7. Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. J. Pediatr 2005;147:302-5.
8. Comité Consultatif National d'Éthique : N° 97, Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques, 10 mai 2007.
9. Council on Bioethics: The changing moral focus of newborn screening, An Ethical Analysis by the President's Council on Bioethics, Washington, DC. December 2008, www.bioethics.gov.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Drépanocytose, Dépistage néonatal,
 Cultures

Approche transculturelle du diagnostic néonatal de la drépanocytose

Transcultural approach of the diagnosis of sickle cell disease
 in a newborn

M. de Montalembert^{1,2*}, A. Niakaté¹

¹Réseau de Soins des Enfants Drépanocytaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

²Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Depuis ces cinquante dernières années, des raisons économiques et politiques ont entraîné de nombreuses personnes originaires d'Afrique subsaharienne et d'Afrique du Nord à émigrer en Europe. Ces pays ayant une prévalence élevée du trait drépanocytaire, de plus en plus d'enfants atteints de syndromes drépanocytaires majeurs naissent chaque année en France métropolitaine. Compte tenu aussi de la prévalence élevée du trait drépanocytaire aux Antilles et en Guyane, la drépanocytose est devenue la maladie génétique dépistée à la naissance la plus fréquente en France, avec un enfant atteint sur 2065 naissances sur l'ensemble du territoire national, dont un sur 340, 330 et 225 naissances respectivement en Guadeloupe, Martinique, Guyane [1]. Depuis 2000, ce dépistage systématique est ciblé sur les populations « à risque » en métropole (un enfant sur quatre) et concerne tous les nouveau-nés dans les départements, régions, collectivités et pays d'Outre-Mer. Ce dépistage permet la mise en œuvre précoce de mesures préventives (pénicilline quotidienne, vaccination anti-pneumococcique, éducation des parents). Il a remarquablement réduit la morbidité et la mortalité de la drépanocytose. Il n'est pas question ici de revenir sur son importance, mais nous voudrions souligner quelques unes des difficultés éthiques qu'il soulève, en nous focalisant sur les questions transculturelles.

1. Écouter avant d'annoncer

Nous voudrions en préambule insister sur l'extrême variabilité du vécu des parents auxquels il est annoncé que leur nouveau-né a une drépanocytose. En France métropolitaine, 80 % environ des enfants drépanocytaires diagnostiqués en période néonatale ont des parents africains, majoritairement émigrés de première génération. Pour autant, ces parents sont extraordinairement différents dans leur origine ethnique, leur religion, leur niveau éducatif, leur situation de vie en France et leurs liens avec leur pays d'origine. À la diversité des cultures d'origine s'ajoute la variabilité du choix et du parcours d'intégration des familles [2]. Ainsi, la perception du discours d'annonce et les représentations de la maladie qu'il induira seront différentes d'une famille à une autre. Notre

première remarque sera donc que l'annonce du diagnostic doit passer par une première phase d'écoute où le médecin prendra le temps de chercher à connaître la famille qu'il informe.

2. L'annonce d'une mort précoce

Pour une fraction des parents d'origine africaine, le diagnostic de drépanocytose chez leur nouveau-né est l'équivalent d'un verdict de mort précoce, au terme de souffrances prolongées. En fait, le mot drépanocytose lui-même est assez souvent peu connu, alors que c'est l'expression « être SS », ou « avoir les hématies », qui est redouté. Mais le plus souvent ce sont les symptômes décrits par le médecin (« fatigue », douleurs osseuses) qui leur permettent d'identifier la maladie qu'ils ont connue dans leur pays d'origine. Le temps d'écoute permet de savoir si les parents ont déjà une représentation de la maladie, afin de pouvoir dans la suite adapter le discours d'annonce concernant les risques de douleur, d'infections, de mort.

3. La culpabilité

Le médecin qui annonce le diagnostic explique que la drépanocytose est transmise aussi bien par la mère que le père. Pour autant, il n'est pas rare que la responsabilité de la maladie soit attribuée uniquement à la mère, puisque dans de nombreuses cultures les maladies du sang sont transmises par les mères (Dappa Diallo, communication personnelle). Il nous est arrivé de comprendre au cours de la consultation d'annonce que la mère ressentait la menace d'être répudiée à cause de la maladie de son enfant. Même en dehors de ce risque d'abandon, la stigmatisation est possible. Une mère, seule, qui souhaitait rester en France après que je lui ai appris la maladie de son enfant, et à qui j'avais exposé les difficultés qu'elle aurait à affronter, m'a dit : « mais vous ne comprenez pas, Docteur, en Afrique, si je suis la mère d'un enfant drépanocytaire, j'aurais la honte ». Cette peur d'être stigmatisée explique peut-être le fait que beaucoup de femmes qui se savent porteuses du trait drépanocytaire ne le disent pas ni à leur conjoint, ni à leur médecin, s'excluant de ce fait de la possibilité de faire un diagnostic prénatal, parce qu'elles ont peur d'être rejetées [3]. Suite à l'annonce de la maladie, nous constatons que, chez les mères, les sentiments de culpabilité sont toujours présents, particulièrement

* Auteur correspondant.
 e-mail : Mariane.demontal@nck.aphp.fr

intenses, sources d'une grande souffrance morale. Chez les pères, nous avons pu observer que cette annonce les atteignait différemment. Ils semblent blessés dans leur être, parfois à tel point qu'il leur est impossible d'envisager qu'ils soient transmetteurs de la maladie. Ainsi, il m'est plusieurs fois arrivé d'avoir à montrer à un père, même ayant fait des études universitaires, le résultat de l'étude de son hémoglobine montrant qu'il était hétérozygote AS pour qu'il accepte que sa conjointe n'était pas la seule impliquée dans la maladie de l'enfant. Pour certains, la blessure est telle qu'ils déniaient la réalité de la maladie, ou tout du moins restent à distance des consultations médicales et des hospitalisations afin de s'en protéger. Dans ce contexte, il nous apparaît nécessaire de proposer à toutes les familles de pouvoir bénéficier d'un soutien psychologique.

4. La symbolique du sang

Elle est présente dans toutes les cultures mais revêt en Afrique une importance particulière [4]. Vecteur du lignage maternel dans de nombreuses cultures, nous l'avons dit, risquant d'être « gâté » par des pratiques de sorcellerie pour beaucoup de populations immigrées [2], le sang est aussi l'objet de peurs largement justifiées ces dernières années par l'épidémie de SIDA. C'est un des éléments qui rend très difficile la première prise de contact avec les familles, quand le médecin qui va avoir en charge la famille et qui vient de recevoir par l'AFDPHE l'information d'un probable nouveau cas de syndrome drépanocytaire majeur prend contact avec les parents pour leur proposer un rendez-vous. Il n'est pas question d'annoncer le diagnostic de drépanocytose par téléphone, mais il n'est pas non plus facile de parler « d'anomalie du sang ». La « maladie du sang » évoque instantanément une peur irrépressible d'infection du bébé par le SIDA, qu'il est urgent d'infirmier.

5. La rupture avec l'Afrique

Étant donné la représentation souvent extrêmement pessimiste qu'ont les familles africaines de la drépanocytose, il est essentiel de rassurer les familles dès la consultation d'annonce du diagnostic en leur exposant que, bien prise en charge, la maladie est compatible avec une vie longue et de qualité. Le corollaire de ce discours est que la condition pour contrôler la maladie est de rester en France où des soins de qualité et pris en charge à 100 % sont disponibles. Le retour définitif au pays de la famille avec l'enfant malade devient interdit, le retour au village pour des vacances prolongées n'est pas encouragé. Certains aspects peuvent toutefois être considérés comme positifs, la maladie de l'enfant, avec nécessité de soins spécialisés et constants, permet pour l'instant l'acquisition d'un titre de séjour par les familles qui n'en avaient pas. Des familles en témoignent, l'éloignement de la famille permet de cacher la maladie de l'enfant, alors que cette maladie inquiéterait, peinerait, et susciterait la pitié, voire pourrait être interprétée soit comme la conséquence

d'une sorcellerie, soit comme la punition d'un acte délictueux. D'autre part, ce choix du secret, de taire la maladie, explique que certains parents ne souhaitent pas rejoindre les mouvements associatifs.

La maladie amène aussi un bouleversement du rapport entre les générations, l'enfant devient prioritaire, ses parents sont en première ligne de la prise en charge, les ascendants mis en deuxième ligne [2].

6. Le recours au diagnostic prénatal : un choix souvent impossible [5]

Techniquement, le diagnostic prénatal de drépanocytose est faisable et sûr. Pour autant, une minorité de familles « à risque » y recoure [6]. Des raisons culturelles et religieuses expliquent le faible recours à une procédure dont l'aboutissement logique est l'interruption de grossesse s'il s'avère que le fœtus est drépanocytaire homozygote. En revanche, on observe l'émergence d'une demande pour la procédure de diagnostic préimplantatoire, notamment après la naissance d'un enfant atteint d'une drépanocytose grave, dans l'espoir de coupler la sélection d'un fœtus indemne de drépanocytose et HLA-compatible avec l'enfant déjà atteint, donc permettant de pratiquer une greffe de cellules souches.

La conclusion que nous souhaiterions apporter à notre travail serait que le pire risque et le pire écueil seraient d'uniformiser les représentations que nous nous faisons des familles et de systématiser le discours d'annonce. Mais ils seraient aussi de ne pas reconnaître les immenses possibilités d'intégration du discours médical par des familles récemment émigrées, et la possibilité d'associer des explications à la fois traditionnelles et scientifiques. Les familles émigrées oscillent comme sur un fil tendu entre leur culture d'origine et leur culture d'intégration ; les médecins doivent se garder d'intervenir avant d'avoir pris le temps de tenter de comprendre les composantes de leur fragile équilibre.

Références

1. Association Française Pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Dépister pour des enfants en bonne santé. Rapport d'activités 2007.
2. Bonnet D. Au-delà du gène et de la culture. *Hommes & Migrations* 2000;1225:23-38.
3. De Montalembert M, Bonnet D, Lena-Russo D, et al. Ethical aspects of neonatal screening for sickle cell disease in Western European countries. *Acta Paediatrica* 2005 ;5:528-30.
4. Cros M. *Anthropologie du sang en Afrique*. Paris : Éditions l'Harmattan 1990.
5. De Montalembert M, Guilloud-Bataille M, Ducrot A, et al. Implications of prenatal diagnosis of sickle cell disease. *Genetic Counseling* 1996;7:9-15.
6. Greengross P, Hickman M, Gill M, et al. Outcome of universal antenatal screening for haemoglobinopathies. *J Med Screen* 1999;6:3-10.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : DPI, Bioéthique, Eugénisme,
 Diagnostic prénatal

Le DPI : entre fantasme et imprécation

Preimplantation diagnosis: some ethical issues

I. Nisand

Service de Gynécologie Obstétrique au CHU de Strasbourg

Le propre de la médecine est de diminuer la quantité de malheur, de maladie et de souffrance tout en évitant que son action ne soit plus nocive que profitable. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) a évité en 2007 près de 200 interruptions médicales de grossesse dans le pays. Autorisé et pratiqué en France depuis 1999 pour quelques centaines de couples chaque année dans 3 centres agréés (Clamart-Necker, Strasbourg, et Montpellier) il a été suspecté de conduire grâce à une « utilisation déchaînée » à une « inflation de dépistages en tous genres », véritable fantasme dont la manipulation répétée dans la presse n'est bien sûr pas dénuée d'arrière pensées. Pour que chacun puisse juger en conscience de l'utilité de ces pratiques médicales mais aussi de leur légitimité à la lueur de ses propres valeurs, il est important de mettre en perspective les enjeux de cette médecine. Le DPI pose en particulier une importante question éthique, la même que celle posée par le diagnostic prénatal : Qui décide ? Qui décide de mettre en œuvre une technique existante et au nom de quelles valeurs ? Et le choix pour répondre est restreint entre les futurs parents, la société, les médecins ou une transcendance X ou Y au travers de ses clercs¹.

De manière quasi imprécatoire, la qualification de « pratique eugénique » à propos du DPI revient sans cesse de manière croissante. Ceci, loin d'éclairer les enjeux éthiques, ne fait qu'ajouter à la confusion : le débat éthique ne peut se résumer à la manipulation de slogans ni à l'échange de comparaisons fausses voire injurieuses faites pour assimiler cette médecine facultative au service de tous, aux dérives de la médecine nazie hautement discriminatoire et coercitive entre 1938 et 1945. La médecine fœtale et la génétique se fixent comme objectif d'aider les parents qui le souhaitent à avoir des enfants en bonne santé là où la médecine nazie ambitionnait d'améliorer la qualité de la race aryenne. Les objectifs sont aussi différents que les moyens mis en œuvre. Attention à la confusion des mots, sinon tout devient confus.

Le DPI a été conçu et développé pour éviter l'avortement chaque fois que c'est possible c'est-à-dire chaque fois que l'anomalie

génétique est prévisible avant même la grossesse. Il s'agit donc d'une véritable prévention de l'IMG. Quand un couple sait qu'il transmet une maladie génétique parce qu'il a un enfant malade et/ou qu'il a déjà connu le parcours destructeur de l'interruption d'une grossesse désirée, la réitération de celle-ci peut s'avérer strictement impossible. Pour ces couples, avant que le DPI ne soit disponible en France, la solution était de s'abstenir d'avoir un autre enfant ou de risquer à nouveau pour son futur enfant, la maladie ou l'interruption médicale de grossesse.

Les règles d'acceptation du DPI sont les mêmes que celles qui prévalent pour le diagnostic prénatal et les 49 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal sont en charge de l'analyse des dossiers avant qu'un DPI ne puisse être réalisé. Il faut que la maladie transmise soit d'une particulière gravité et qu'elle soit incurable. Mais il y a une nuance dans l'appréciation, car ici il ne s'agit plus d'interrompre une grossesse déjà évolutive, mais de ne pas débiter la grossesse d'un enfant qui plus tard serait atteint de manière certaine de la maladie grave en question. Cette nuance déplace légèrement le contexte de l'analyse. En effet, une maladie génique qui entraîne un cancer multifocal dans l'enfance avec une probabilité élevée et impose de retirer progressivement les organes atteints pour finir le plus souvent par un cancer généralisé, peut être considérée par les parents mais aussi par les médecins comme une maladie d'une particulière gravité incurable au moment du diagnostic². Et si c'est possible et souhaité par les parents, le DPI doit pouvoir être demandé, non par des parents qui demandent un enfant parfait mais qui simplement espèrent, comme tous les parents, grâce à la médecine, ne pas imposer à leur enfant le parcours inéluctable d'une maladie qu'ils connaissent et redoutent : la mort prématurée dans la souffrance à cause d'une anomalie génétique qu'ils ont eux-mêmes transmise !

La double culpabilité (celle d'avoir conçu un enfant malade et celle de demander l'arrêt de la grossesse) peut ruiner l'équilibre psychique des parents et ceci au long cours. Ce n'est en effet pas comparable d'arrêter une grossesse non désirée que d'interrompre la grossesse d'un enfant désiré, aimé, fantasmé et souvent déjà nommé, mais qui est trop malade pour qu'on puisse le guérir.

1. Cette dernière option est écartée depuis une centaine d'années. La séparation de l'Église et de l'État a fait disparaître dans le corpus juridique français la priorité des lois divines sur les lois humaines. Les croyances et adhésions religieuses sont protégées à titre privé, mais ne peuvent s'imposer collectivement à une société au demeurant multiculturelle.

* Auteur correspondant.
 e-mail : Israel.NISAND@chru-strasbourg.fr

2. Quelques exemples de ces pathologies cancéreuses touchant l'enfant, souvent multifocales, sans possibilité de détection précoce et sans chirurgie prophylactique possible : le syndrome de Li - Fraumeni (TP53), les tumeurs rhabdoïdes (hSNF5), la neurofibromatose de type II (NF2), le syndrome de Von Hippel Lindau (VHL), le médulloblastome (SUFU), le xeroderma pigmentosum (XP).

Quand l'acte d'amour des parents à l'égard de leur enfant est en même temps un acte de mort, car ils ne veulent pas lui imposer une vie de souffrances, les sentiments contradictoires peuvent enrayer la capacité de vivre « après ». Et ne parlons pas des répercussions immenses sur la fratrie qui assiste à tout cela.

Et ce n'est pas comparable non plus de ne pas réimplanter un embryon de trois jours à 8 blastomères dont on sait qu'il grandira sous la forme d'un enfant malade que d'interrompre la grossesse d'un tel fœtus 3 ou 4 mois plus tard. Attention à la confusion des mots, sinon tout devient confus.

Alors, pour faire interdire cette médecine et revenir aux temps où les familles françaises, celles qui en avaient les moyens, se rendaient en Belgique pour y obtenir ce qu'on leur refusait en France, on essaie de faire peur en prédisant ce qui n'existe pas en France et n'existera probablement jamais, justement grâce au débat dont on dit, à tort, qu'il n'a pas lieu³, alors même que nos parlementaires réfléchissent avec grande acuité sur ces questions⁴.

Ce qui n'existe pas en France, c'est d'avoir recours à cette technique sophistiquée pour un simple choix du sexe. Tout simplement parce que c'est interdit par la loi (qui dit des valeurs communes aux français) et que les centres français ont une totale transparence de fonctionnement et publient régulièrement ce pour quoi ils mettent en œuvre le DPI.

Ce qui n'existera pas, c'est la sélection d'embryons « ayant les meilleurs QI, la plus grande taille, telle ou telle couleur de cheveux ou d'yeux ou l'oreille musicale ». Et ceux qui manipulent l'information scientifique le savent parfaitement. L'intelligence est si multifactorielle et se résume si peu à la juxtaposition de tel ou tel gène que personne (hormis dans les mauvais romans de science fiction), n' imagine un jour rendre un enfant plus intelligent autrement qu'en l'aimant et en l'instruisant. La loi interdirait de telles dérives si elles devenaient techniquement possibles.

Les décisions des centres ne sont pas arbitraires car le cadre général de la loi fixe des limites aux désirs des parents, des valeurs laïques dont les professionnels ne s'affranchissent pas. On pourrait tout au plus souhaiter que les médecins ne soient plus aussi seuls devant des décisions d'une telle portée, et que la société leur adjoigne des « non-médecins » pour participer chaque mois à la difficile analyse casuistique. Et si demain un nouveau gène de l'autisme était découvert, il y a fort à parier que des parents, déjà gravement éprouvés par la naissance d'un enfant malade, demanderaient au DPI de leur éviter une interruption médicale de grossesse supplémentaire. Qui mieux que les parents peut prendre ce type de décision. Et en quoi la « tentative d'inclure de plus en plus d'affections graves et de supprimer des maladies au lieu de développer des traitements » serait immorale ou non éthique ?

Accuser les décisions de mise en œuvre du DPI d'être arbitraires, c'est en fait refuser aux parents la liberté d'un choix au nom de leurs propres valeurs, choix que la France leur a donné il y a plus

de 30 ans en acceptant le développement du diagnostic prénatal. Ce ne sont pas les médecins qui estiment qu'une « vie ne vaut pas la peine d'être vécue ». Ce sont les parents qui seuls ont cette légitimité. Et la société aurait bien tort de vouloir se substituer à eux pour des décisions d'une telle gravité alors qu'ils seront très seuls pour « assumer » ultérieurement. Et d'ailleurs qui pourrait prendre une telle décision à leur place ? La société qui fixerait par un catalogue des anomalies jugées suffisamment graves ? Les médecins chargés par cette société d'un rôle de sélection ? La sécurité sociale qui dirait qu'elle ne souhaite pas dépenser de l'argent pour telle ou telle anomalie ? Ou une commission théologique qui jugerait de l'acceptabilité des demandes parentales et des actes médicaux à l'aune de tel ou tel canon religieux. Toutes ces options ont été repoussées par la France car elles auraient été taxées à juste titre d'eugénisme institutionnel. Bien au contraire, la France a défini les règles de « l'autonomie reproductive » en aidant les parents qui le souhaitent à constituer une famille dans les meilleures conditions, car somme toute, ce sont eux qui éduquent les enfants et qui en ont la charge. Et quand l'enfant est gravement malade, l'aide de la société est réduite et inadéquate, et ils le savent. Non, les parents français ne font pas de l'eugénisme. Ils n'ont aucune idéologie. Ils n'ont qu'un souci louable, celui d'éviter que le malheur ne s'abatte sur leur famille.

Ce n'est pas la science qui dit quoi que ce soit sur qui doit vivre ou non et c'est tromper son monde que d'affirmer que nous nous préparons aux mêmes impasses que celles rencontrées dans l'histoire récente. La France n'a pas eu besoin d'être confrontée à un régime nazi pour répugner à la pratique de l'eugénisme. Bien au contraire, le souci de la liberté individuelle l'a depuis toujours incitée à ce que les examens prénatals fussent pris en charge par la collectivité. Personne ne défend un « droit à l'inexistence ». Chacun trouve en revanche normal que l'information et les moyens d'agir soient donnés à chacun quel que soit son degré d'information ou d'éducation.

Il n'y a pas de valeur morale dans la douleur qu'on impose aux enfants et à leur famille. Et notre pays ne commet pas de faute éthique en donnant un accès libre et gratuit au DPI et en favorisant la recherche sur ce sujet. Pouvoir « maîtriser » en la refusant la survenue itérative dans sa propre famille d'une maladie qui a déjà éprouvé chacun, ce n'est pas de « la soif de maîtrise ».

Améliorons le sort fait aux handicapés dans notre pays car ils seront toujours là et toujours importants pour rappeler qu'une société humaine se doit d'être vraiment et complètement solidaire, sinon elle devient inhumaine. Changeons le regard de notre société quelque peu « handiphobe » sur les enfants différents en les mettant à l'école avec les autres enfants pour que chacun apprenne, à l'âge où l'on apprend le mieux, que nos mains doivent être secourables envers le plus faible. Soucions nous qu'ils aient une vraie place à la table de notre société sans être obligé de la quémander et nous aurons humanisé la France où personne, ni les politiques, ni les scientifiques, ne pense à pratiquer un eugénisme d'État, ni encore moins à interdire aux familles de prendre les décisions qui les concernent, en leur âme et conscience.

Oui à l'interdiction du meurtre, non à celle du couteau qui peut aussi servir à commettre un meurtre. Oui à l'encadrement rigoureux et vigilant du DPI par la loi qui dit les valeurs de la France (et par l'Agence de la biomédecine qui contrôle le respect de la

3. Cf. le travail et rapport pour le ministre de la santé sur les indications oncogénétiques du DPI (mission conjointe INCA-Agence de la biomédecine dirigée et coordonnée par Dominique Stoppa-Lyonnet).

4. Quelles révisions de la loi bioéthique ? Rencontres parlementaires sur la bioéthique présidées par Pierre-Louis Fagniez, Député du Val-de-Marne, rapporteur du projet de loi relatif à la bioéthique, auteur du rapport au Premier ministre « cellules souches et choix éthiques » et Valérie Pécresse, Députée des Yvelines, Présidente du groupe d'études sur les applications des biotechnologies en génétique et problèmes éthiques, sous le haut patronage de Xavier Bertrand, Ministre de la Santé et des Solidarités et François Goulard, Ministre délégué à l'Enseignement supérieur et à la recherche, Paris, 7 février 2007.

loi) mais aussi et surtout du dépistage prénatal où se pressent les vrais problèmes éthiques, car les décisions portent sur la mort prénatale d'un être vivant et aimé.

Non à l'interdiction du DPI, au motif que l'on pourrait en détourner l'usage.

Non, cher ex-président du CCNE, la France ne « flirte pas avec l'Eugénisme⁵ » et le DPI, véritable progrès en matière de prévention du handicap, ne va ni tracer « un nouveau contour à la vie humaine », ni se déchaîner de manière immorale au travers d'indications loufoques qu'aucun parent ne nous demande, ni créer,

5. En référence au grand entretien du journal *Le Monde* avec Didier Sicard, président du comité national d'Éthique, paru le 4/2/2007.

comme le prétend Testard, un nouvel « Homo Geneticus ».

Au total, l'autonomie reproductive dont bénéficient les parents français aujourd'hui constitue plutôt un progrès pour leur liberté de pouvoir mettre au monde des enfants en bonne santé malgré le handicap grave dont ils connaissent si bien la transmission. Le hasard, lorsqu'il cache du malheur, cela s'appelle du risque. Et un risque qui concerne l'enfant à naître mais aussi la fratrie déjà existante impose une véritable réflexion des parents. Si chacun peut bien admettre que le progrès n'est pas toujours un progrès pour l'homme (qui sort du paradis à mesure qu'il croque le fruit de l'arbre de la connaissance), le DPI et son encadrement à la française qui évitent des IMG constituent de fait, à mon sens, une véritable avancée.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Cardiopathies congénitales,
Cardiopathies rhumatismales,
Chirurgie cardiaque, Mécénat

L'expérience mécénat chirurgie cardiaque (1996-2008)

Management of children with heart disease in developing
countries

F. Leca

Mécénat Chirurgie Cardiaque, 33 rue Saint Augustin, 75002 Paris, France

Qui d'entre nous n'a ressenti une grande amertume en voyant un enfant avec une HTAP fixée, une hémiplegie due à la polyglobulie, une défaillance cardiaque terminale...

Nous avons les moyens de prévenir ces catastrophes vitales : c'est pour cela que l'on décide un jour de s'y attaquer en créant une association afin de venir en aide à quelques enfants nés dans des pays où la cardiologie pédiatrique en est à ses prémices et où la chirurgie cardiaque n'existe pas : c'est ainsi qu'en 1996 est née l'association Mécénat Chirurgie Cardiaque (MCC) qui a permis à ce jour de faire venir en France plus de 1300 enfants.

Il y a en effet 3 façons d'aider les pays « en voie de développement » : envoyer des équipes sur place (« missions »), créer des instituts locaux, faire venir les enfants. Chaque formule a ses indications, ses avantages et inconvénients. Nous avons choisi la troisième qui nous semble présenter la meilleure qualité de soins pour des pathologies souvent graves.

Nous allons décrire : la séquence des événements, l'organisation de l'association, les résultats médicaux et le financement.

1. La séquence des événements

Dans le pays d'origine de l'enfant la connaissance de l'existence de MCC et la demande de prise en charge se font par plusieurs canaux : dans 46 % des cas ce sont des médecins, locaux ou de passage qui nous adressent les dossiers, mais ce peut être aussi la famille de l'enfant avertie par le « bouche à oreilles » ou par les médias, d'autres associations, des religieux ou missionnaires...

Après réception de la demande un dossier d'information médicale est adressé à la famille, rempli localement avec l'aide du médecin et renvoyé à MCC ; l'établissement de ce dossier est souvent long et difficile ; actuellement près de 600 dossiers sont en attente ; après 2 ans sans aucune nouvelle les dossiers sont détruits.

Le cas est accepté, refusé ou repoussé : dans tous les cas une réponse rapide (inférieure à 2 mois) est donnée ; en cas d'acceptation une date est donnée (entre 2 et 6 mois).

Localement, une fois la demande acceptée, la famille doit faire faire un passeport et nous renvoyer une série d'attestations signées qui nous permettront de faire une demande de visa à notre consulat. L'organisation du voyage est de même bilatérale : la famille prend en charge le billet d'avion selon nos indications de date et MCC

contacte l'Association Aviation Sans Frontières (ASF), qui convoie tous nos enfants.

MCC recherche la Famille d'Accueil : en fonction de leurs dates de disponibilité (les familles sont actuellement au nombre de 300), nous leur proposons la liste des enfants programmés sur 2 mois ; nous leur précisons l'âge, l'origine géographique et la gravité de la pathologie ; cet accueil les engage pour 8 semaines minimum. Les familles accueillent l'enfant dès l'aéroport.

Très rapidement les bilans médicaux sont entrepris en ambulatoire ; le taux de diagnostics faux ou imprécis est d'environ 20 %.

Choix du site opératoire : d'abord tous opérés à l'Hôpital Laennec puis à l'Hôpital Necker à Paris, les enfants sont depuis 3 ans opérés dans 10 hôpitaux dans toute la France : Angers et Bordeaux depuis 2005, puis Lyon, Marseille et Toulouse en 2007, Nantes et Tours en 2008. À Paris ce sont : le Centre Chirurgical Marie Lannelongue (CCML) qui accueille les petits, l'Hôpital Européen Georges-Pompidou (HEGP) les enfants de plus de 15 kg et l'hôpital Saint-Joseph ceux qui sont âgés de plus de 15 ans.

La Convalescence et les bilans post-opératoires des « parisiens » sont assurés au centre du Château des Côtes ; en province, les enfants restent en chirurgie ou en pédiatrie avant d'être rendus à leur famille.

Après un séjour de 1 à 2 mois, l'enfant rentre dans son pays.

Le suivi à distance est difficile mais assuré au mieux des possibilités de réponses grâce aux familles et aux relances incessantes de deux bénévoles.

Trois règles ont été édictées dès la création de l'association : les parents ne viennent pas avec les enfants, la famille prend en charge le billet d'avion, en cas de décès le corps n'est pas rapatrié.

La première règle a toujours été respectée, la seconde très souvent mais avec quelques exceptions en cas d'extrêmes difficultés familiales, quant à la troisième la dérogation a au contraire été l'attitude la plus fréquente, devant le désarroi non seulement des familles mais aussi des membres de l'association !

2. L'organisation de l'Association

L'Association, qui fonctionne selon la loi de 1901, a été créée en 1996 et est « reconnue de bienfaisance » depuis 2001. Elle comporte deux « cellules » : La cellule médicale et la cellule finances, développement, communication. Elle fonctionne grâce à des permanents et de nombreux bénévoles.

La cellule médicale (4 personnes) gère toute l'organisation médicale, le voyage des enfants et les familles d'accueil ; elle assure le suivi,

* Auteur correspondant.
e-mail : pgrais@mecénat-cardiaque.org

recueille les nouvelles, gère les statistiques et l'enseignement.

La cellule finances, développement, communication (5 personnes) fait rentrer les fonds. Notre action se fait essentiellement en partenariat avec des sociétés et en organisation d'événements sportifs et culturels.

Les nombreux bénévoles jouent un rôle essentiel : famille d'accueil, bénévoles « permanents » bénévoles experts, bénévoles ponctuels...

3. Les résultats médicaux

3.1. La sélection des cas sur dossiers

Le nombre de dossiers reçus tous les ans est d'environ 400.

Le nombre de patients acceptés est actuellement de 150 par an.

Le délai entre la réception du dossier complet et son étude est en moyenne de 2 mois.

Le délai entre l'acceptation du cas et la venue de l'enfant est fonction de l'urgence et varie entre 2 et 12 mois.

Les motifs de refus d'un dossier sont : une contre-indication opératoire (cas trop évolués, cardiopathies inopérables ou, au contraire, formes vénielles), une possibilité de chirurgie sur place, un retard psychomoteur.

Il y a enfin le cas d'enfants attendus et non venus pour les raisons suivantes : opérés ailleurs (pris en charge par une autre association), refus familial (très rare) ou enfin décès au pays.

3.2. Arrivés en France le bilan médical est réajusté

Entre août 1996 et août 2008, soit sur une période de 12 ans, 1256 enfants sont venus et 1146 ont été opérés (soit 91 %).

Les causes de non opérations ($n = 110$) : sont dues aux cas dépassés, aux cas « véniels » (CA, CIV, IM) aux HTAP fixées et aux cardiopathies complexes spontanément équilibrées telles les doubles discordances + RP.

3.3. L'étiologie

L'étiologie de l'atteinte cardiaque est congénitale dans 85 % des cas et rhumatismale dans 15 % ; les 3 pathologies les plus fréquentes sont les CIV, les tétralogies de Fallot et les atteintes mitrales ; à elles trois elles représentent 65 % des cas (tableau I).

Tableau I.
Étiologie des cardiopathies

T4F	236	CIA. CAV	114
CIV	203	VDDI.VGDI	43
MITRALES	196w	COA. Sd Coa	20
CA	75	TAC	18
APSO; APSI	60	RAO	19
TGV. DD	63	RVPA	15
VU. AT	84	DIVERS	110

CA : canal artériel ; CIA : communication inter auriculaire ; CAV : canal atrioventriculaire ; COA : coarctation aortique ; CIV : communication inter-ventriculaire ; T4F : tétralogie de Fallot ; TGV : transposition des gros vaisseaux ; VU : ventricule unique ; APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert ; APSI : atrésie pulmonaire à septum intact ; TAC : tronc artériel commun ; DD : double discordance ; AT : atrésie tricuspide ; VDDI : ventricule droit à double issue ; RAO : rétrécissement aortique ; RVPA : retour veineux pulmonaire anormal total.

Il faut constater un nombre important de cardiopathies sévères. Nous avons classé ces pathologies en trois groupes de gravité (tableau II).

Tableau II.
Gravité des pathologies

Grade 1 : CA, CIA, CAVP, COA, CIV 2a
Grade 2 : T4F, CIV 2b, Mitrales, Aortes
Grade 3 : TGV, VU, APSO, TAC, VDDI...
Gravité moyenne = 2,2

3.4. L'âge

L'âge des enfants va de 6 mois à 20 ans avec une moyenne très fixe au fil des années de 7 ans. Quelques adolescents ou très jeunes adultes ont été acceptés, ils représentent entre 5 et 10 % du nombre total des patients.

3.5. Les Pays

Les pays dont sont originaires les enfants sont représentés à 50 % par l'Afrique noire ; l'autre moitié voit un nombre sensiblement identique entre l'Asie (Laos), le Maghreb (Algérie), l'Europe de l'Est (Moldavie) et le Moyen-Orient (Syrie, Irak) (fig. 1).

3.6. Les résultats

Sur les 1146 enfants opérés, la mortalité opératoire précoce a été de 23 enfants (2 %).

– neuf enfants avaient moins de 2 ans, 12 enfants étaient atteints d'une cardiopathie complexe ;

– quatre patients sont décédés peu après leur arrivée, avant l'intervention.

Les résultats à distance sont moins précis car obtenir des nouvelles et un suivi régulier des enfants est difficile. Néanmoins, nous en obtenons pour environ 2/3 d'entre eux grâce à une relance régulière et systématique.

Les résultats sont bons pour la majorité des cardiopathies congénitales mais restent assez problématiques pour les cardiopathies valvulaires car soit les patients ont bénéficié d'une plastie mitrale et celle-ci même de bonne qualité se détériore en quelques années, soit ils ont eu un remplacement valvulaire qui pose les problèmes

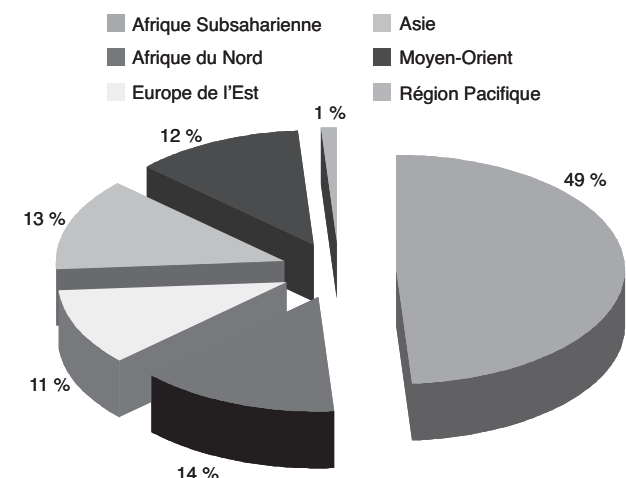


Figure 1. Origine géographique des enfants.

bien connus du traitement anticoagulant et de son suivi. Les plas-ties qui ont un bon résultat immédiat permettent néanmoins de « tenir » jusqu'à l'âge adulte.

4. Le financement

4.1. Les dépenses

La Chirurgie cardiaque est une **spécialité très coûteuse**. Jusqu'à ce jour la facturation nous a été faite au « prix de journée ». Celui-ci s'élève entre 2 000 et 3 000 euros par jour selon les hôpitaux. Il faut donc, sans attenter naturellement à la qualité des soins ni à la sécurité, raccourcir le plus possible la durée de l'hospitalisation ; il faut pour cela une vigilance extrême de tous les soignants, une disponibilité sans faille des familles et chaque fois que possible la collaboration d'un centre de convallescence médicalisé (tel le « Château des Côtes », près de Paris) qui à prix moindre accueille les opérés précocement, avec éventuellement drains et perfusions et surveillance médicale parfaite.

Sur le tableau III, on constate que le prix a quasiment triplé en 12 ans. Les canaux artériels (tableau IV) ont été, au fil du temps, successivement opérés par thoracotomie, puis fermés par vidéo chirurgie (Dr François Laborde à l'IMM) et actuellement fermés par voie de cathétérisme (Dr Jérôme Petit au CCML). Grâce à l'allègement de ces différentes procédures, le prix est resté stable.

À ce jour le « prix moyen » d'un enfant pris en charge est chiffré à 10 000 euros, chiffre qui sera très probablement majoré si la tarification à l'activité (T2A) nous est appliquée. Ce calcul moyen a exclu quelques cas graves ou compliqués pour lesquels la facture peut s'élever considérablement. À titre d'exemple, en 2007, 17 enfants soit 15 % ont dépassé les 20 000 euros.

Le « Médical » représente 76 % des dépenses, les 24 % restants représentent le salaire des permanents ainsi que les frais de promotion et de développement (fig. 2).

Tableau III.
Prix moyen des différentes pathologies, en euros, en fonction des époques et des sites opératoires. Ont été exclus de cette moyenne les cas qui ont dépassé les 20 000 euros.

Nb	Pathologie	1996-1999	1999-2006	2006-2008	Nb
183	CIV	3 905	7 737	9 374	30
236	T4F	4 704	6 232	13 090	56
48	TGV	9 735	8 968	24 064	6
46	VU	9 749	9 091	10 125	6
150	MITRALE	9 363	8 746	14 822	32
38	APSO	5 859	10 854	2 1331	7
50	CIA	3 728	4 252	8 488	11

LAENNEC NEM.IMM CCML.PROV.

NEM : Necker-Enfants Malades. IMM : Institut Mutualiste Montsouris. CCML : Centre Chirurgical Marie-Lannelongue.

Tableau IV.
Prix (en euros) du traitement des canaux artériels (CA)

72	CA	3 886	3 450	3 437
		chirurgie	vidéo	cathétérisme

■ Action médicale : hospitalisation et médicaments enfants
■ Charges liées à la promotion et au développement
■ Frais de fonctionnement

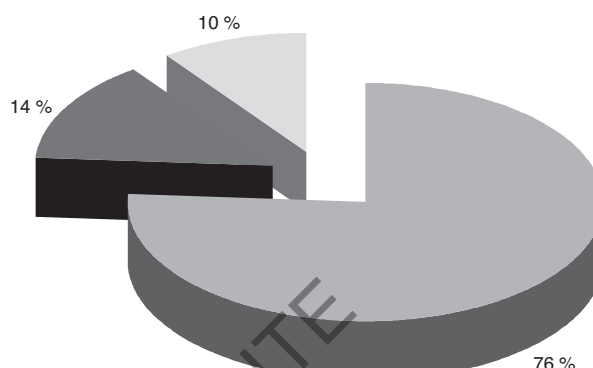


Figure 2. Emploi des ressources.

4.2. Les ressources

Jusqu'à présent l'essentiel de nos rentrées financières provient d'entreprises mécènes et de l'organisation de manifestations culturelles ou sportives : soutien des entreprises partenaires : 42 %, recettes des manifestations culturelles ou sportives organisées par MCC ou à son profit : 48 %, des particuliers : 10 %.

Nos deux premières « marraines » ont été Inès de la Fressange, styliste, et Catherine Chabaud, navigatrice. Depuis, quelques personnalités médiatiques nous accompagnent et nous aident en termes d'image et de recherche financière.

5. Conclusion

Après 12 ans de fonctionnement, le bilan de l'association Mécénat Chirurgie Cardiaque apparaît très positif.

Sans aucune subvention et grâce à un financement uniquement privé, 1300 enfants issus de 42 pays, ont pu bénéficier d'une chirurgie cardiaque de qualité et repartir vers une vie meilleure.

À cette action, nous avons ajouté depuis trois ans « Mécénat Formation » : par groupes de 10, des cardiologues et/ou pédiatres des pays d'où viennent les enfants ont pu être pris en charge et suivre gratuitement, pendant un mois, une formation intensive et pratique en cardiologie pédiatrique. Nous ressentons déjà le gain de cette formation au vu des dossiers mieux tenus et plus précis qui nous sont adressés et à la qualité du suivi médical des enfants. Cette année sera la 4^e session.

Une autre action de Mécénat est « Mécénat Parrainage » qui se propose d'aider à la scolarité et à la formation professionnelle des enfants opérés. Cette action toute récente et en cours d'organisation en commençant par 3 pays : Laos, Mali, Madagascar.



Diagnostic des ulcérations buccales de l'enfant

Diagnosis of oral ulcers in children

M. Samimi^{1,2*}, B. Huttenberger^{1,3}, D. Goga^{1,3}

¹Université François Rabelais, Hôpital de Tours, avenue de la République, 37044 Tours cedex 9, France

²Service de Dermatologie, Hôpital de Tours, avenue de la République, 37044 Tours cedex 9, France

³Service de Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie, Hôpital de Tours, avenue de la République, 37044 Tours cedex 9, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Ulcération orale, Apathose buccale

Le diagnostic des ulcérations de la cavité buccale de l'enfant comporte deux difficultés :

- **toute ulcération aiguë de la cavité buccale** n'est pas un aphte. L'aphte correspond à une description clinique précise : ulcération arrondie, à bords nets, à fond fibrineux, entourée d'un halo inflammatoire. Il faut considérer les diagnostics différentiels : ulcérations d'origine virale, médicamenteuse, traumatique, ou liées à des entités plus rares ;
- **les ulcérations récurrentes de la cavité buccale de l'enfant** correspondent le plus souvent à une aphtose récurrente idiopathique, mais peuvent être associées à des pathologies systémiques à rechercher par des éléments simples de l'interrogatoire et de l'examen clinique.

1. Diagnostic des ulcérations de la muqueuse buccale chez l'enfant

1.1. Mécanismes de formation d'une ulcération de la muqueuse buccale (fig. 1)

– La lésion primitive peut être d'emblée une ulcération, perte de substance d'origine mécanique (traumatisme) ou par une vasculature avec nécrose de la muqueuse sus-jacente (aphte).

– Pour la plupart les ulcérations buccales sont des lésions secondaires, succédant à des vésicules ou des bulles intra buccales qui se rompent rapidement en laissant place à des pertes de substances arrondies, polycycliques, recouvertes d'un enduit fibrineux.

1.2. Principales étiologies des ulcérations de la muqueuse buccale de l'enfant

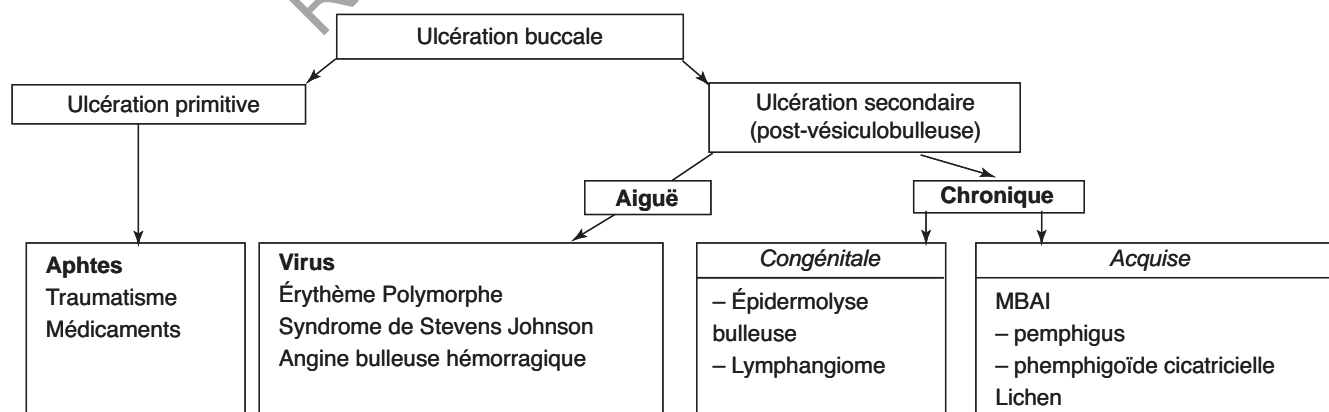
1.2.1. Démarche diagnostique (fig. 2)

Les éléments cliniques du diagnostic d'une ulcération buccale de l'enfant sont :

- la présence d'une bulle ou d'une vésicule avant l'apparition de l'ulcération,
- le caractère unique ou multiple des lésions,
- la caractère récurrent ou non des lésions,
- la présence de lésions sur les autres muqueuses ou sur le revêtement cutané.

1.2.2. L'aphte

Les aphtes sont la première cause d'ulcération buccale chez l'enfant. La prévalence de l'aphtose récurrente est de 40 % dans une



MBAI : Maladies Bulleuses Auto-immunes.

Figure 1. Principales étiologies des ulcérations de la muqueuse buccale de l'enfant (d'après Vaillant et al. [1]).

* Auteur correspondant.
e-mail : samimi.mahtab@yahoo.fr

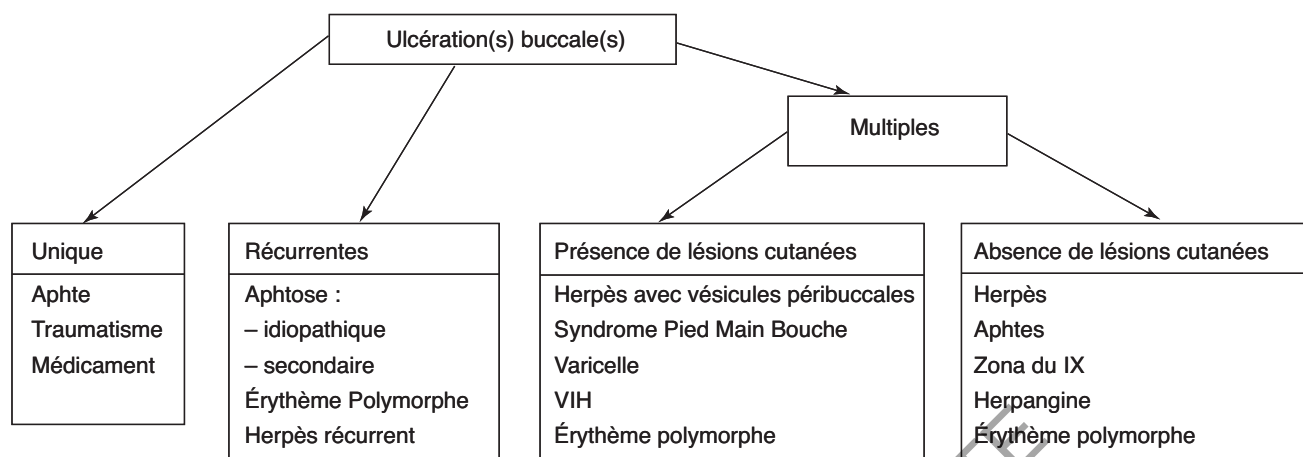


Figure 2. Démarche diagnostique devant une ulcération de la cavité buccale (d'après Vaillant et al. [1]).

population pédiatrique [2]. Le diagnostic repose sur l'anamnèse et l'aspect clinique. La biopsie retrouve une ulcération non spécifique et n'est à réaliser qu'en cas de doute avec les diagnostics différentiels.

1.2.3. Les traumatismes

Tout traumatisme peut être à l'origine d'une ulcération de la muqueuse buccale. Chez l'enfant, deux entités spécifiques sont décrites :

- l'**ulcère traumatique de Bednar** est situé sur le tiers postérieur du palais, par traumatisme lors de la succion ;
- l'**ulcération de Riga Fede**, ou « ulcération éosinophile de la muqueuse buccale », est située sur la face ventrale de la langue, concomitante à l'éruption des premières incisives mandibulaires [3].

1.2.4. Les infections virales

– la **primo-infection herpétique symptomatique (gingivostomatite herpétique aiguë)** survient chez le petit enfant à partir de 6 mois. La muqueuse buccale comporte des érosions couvertes d'un enduit fibrineux, coalescentes en ulcérations polycycliques, avec fièvre, dysphagie. Les gencives sont turgescents et ont tendance à recouvrir les dents. La présence de vésicules autour de la bouche est très évocatrice de l'étiologie herpétique. Le diagnostic essentiellement clinique peut être confirmé par la culture virale et la séroconversion.

– l'**herpès récurrent** : une phase prodromique précède l'éruption de vésicules groupées en bouquet, parfois confluentes, puis évoluant vers des érosions croûteuses ;

– le **syndrome pieds-mains-bouche** (Coxsackie A16, Entérovirus type 71) survient par petites épidémies saisonnières. Il existe des érosions post-vésiculeuses discrètes de la cavité buccale, ainsi qu'une éruption vésiculeuse, palmo-plantaire ou digitale ;

– l'**herpangine** (virus Coxsackie) affecte le nourrisson et l'enfant avant 3 ans. Un syndrome grippal s'accompagne d'érosions post-vésiculeuses du pharynx et du palais ;

– la **varicelle et le zona** : le diagnostic est aisé en cas de varicelle, du fait des vésicules cutanées. À l'inverse, le zona du IX entraîne une atteinte muqueuse isolée ; le diagnostic est évoqué devant la localisation unilatérale.

1.2.5. Érythème polymorphe

L'érythème polymorphe (EP) comporte des érosions post-bulleuses de la muqueuse buccale et une atteinte cutanée typique (cocardes à distribution acrale). La difficulté diagnostique réside dans les formes muqueuses isolées ou très prédominantes. L'EP chez l'enfant est essentiellement post-infectieux (Herpès, EBV, *M. pneumoniae*) mais peut être médicamenteux. Les formes récurrentes d'EP sont fréquentes chez l'enfant [4].

2. Diagnostic des ulcérations récurrentes de la muqueuse buccale de l'enfant

2.1. L'aphtose récurrente idiopathique

L'aphtose récurrente est définie par la répétition d'au moins 3 épisodes d'aphtes par an.

– L'aphtose mineure est la forme prédominante chez l'enfant [5], composée d'aphtes infracentimétriques, au nombre de 1 à 5. La guérison survient en 7 à 15 jours sans cicatrice.

– L'aphtose majeure comporte des aphtes géants, nécrotiques, pouvant s'étendre à l'oropharynx, persister des mois puis laisser des cicatrices fibreuses et mutilantes.

2.2. Les aphtoses récurrentes secondaires

Certaines affections systémiques sont à rechercher systématiquement par l'interrogatoire et l'examen clinique, éventuellement quelques examens biologiques simples (tableau I).

2.2.1. La maladie de Behçet

Les aphtes buccaux sont le signe inaugural dans 80% des cas. L'association à des ulcérations génitales laissant des cicatrices est hautement suggestive, ainsi que la localisation péri-anales. Les séries pédiatriques [6] montrent une atteinte articulaire fréquente, des manifestations neurologiques parfois inaugurales.

2.2.2. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : rectocolite hémorragique et maladie de Crohn

Des manifestations orales non spécifiques (aphtes, stomatite, chéilite, gingivite) sont fréquentes dans la population pédiatrique et peuvent être inaugurales [7]. En l'absence d'atteinte digestive marquée ou spécifique, le diagnostic différentiel peut être difficile avec la maladie de Behçet.

Tableau I.
Éléments du diagnostic d'une aphtose secondaire

Interrogatoire et examen clinique	muqueuse génitale, anale examen cutané symptomatologie digestive état nutritionnel fièvre, altération de l'état général examen ophtalmologique pharyngite adénopathies cervicales
Examens complémentaires	NFS, CRP, VS Folates, vitamine B12, fer sérique, ferritine, albuminémie sérologie VIH

2.2.3. Infection VIH

Des ulcérations buccales récidivantes à type d'aphtose majeure peuvent être observées. Il faut, sur ce terrain, évoquer également les infections opportunistes (herpès, tuberculose orale, histoplas-mose), une leucémie aiguë [8].

2.2.4. Les déficiences nutritionnelles (fer, folates, vitamine B₁₂)

Leur rôle est discuté. Elles ont été observées chez 20% des enfants [9] avec aphtose récidivante. En cas de déficit franc, les lésions disparaissent dans les 15 jours suivant la normalisation complète du déficit.

2.2.5. Les neutropénies

Chez l'enfant, la **neutropénie cyclique idiopathique, maladie exceptionnelle**, est caractérisée par une chute des polynucléaires neutrophiles tous les 21 à 28 jours, avec fièvre, épisodes infectieux répétés et ulcérations buccales « cycliques » (parfois génitales) habituellement sensibles à une antibiothérapie générale.

2.2.6. Le PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis)

Décrit chez l'enfant de moins de 5 ans, ce syndrome comporte des épisodes récurrents (toutes les 2 à 8 semaines) de fièvre élevée s'accompagnant de frissons et durant 3 à 7 jours et de survenue

très régulière, des adénopathies cervicales souvent sensibles, une pharyngite exsudative, des aphtes oraux touchant essentiellement la partie antérieure de la bouche, mais aussi des arthralgies/myalgies, des douleurs abdominales et une céphalée [10].

Références

- Vaillant L, Goga D. Dermatologie buccale. Editions Doin. p. 58-59.
- Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-1987. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22:243-53.
- Baroni A, Capristo C, Rossiello L, et al. Lingual traumatic ulceration (Riga-Fede disease) *Int J Dermatol* 2006;45:1096-7.
- Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, et al. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347.
- Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003;134:200-7.
- Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1999;132:721-5.
- Galbraith S, Drolet B, Kugathasan S, et al. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics* 2005;116:439-44.
- Nico MM, Brito AE, Martins LE, et al. Oral ulcers in an immunosuppressed 5-year-old boy. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:367-8.
- Field EA, Potter E, Speechley JA, et al. Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1987;163:19-22.
- Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98-101.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Arthrite juvénile idiopathique,
Uvéites, Maladies inflammatoires systémiques

Diagnostic des uvéites pédiatriques

Diagnostic management of childhood uveitis

B. Bodaghi^{*}, C. Terrada¹, P. LeHoang¹, P. Quartier², I. Kone-Paut³

¹Service d'Ophthalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

²Unité d'Immuno-Hématologie et Rhumatologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

³Service de pédiatrie générale, rhumatologie pédiatrique, centre de références des maladies auto-inflammatoires, CHU de Kremlin-Bicêtre, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

Les uvéites de l'enfant représentent 10 % de l'ensemble des inflammations intraoculaires. Leur gravité potentielle et les avancées thérapeutiques récentes justifient une démarche diagnostique raisonnée et précise. L'interrogatoire et l'examen clinique ophtalmologique demeurent les étapes préliminaires importantes avant toute prescription d'examen complémentaires. Les affections tumorales ou malformatives mimant une inflammation oculaire doivent être éliminées dans un premier temps afin de ne pas retarder les sanctions thérapeutiques qui s'imposent. La classification anatomique des uvéites permet de définir les structures touchées par le processus inflammatoire. Ainsi, les uvéites antérieures correspondent à une atteinte de l'iris et du corps ciliaire, alors que la base du vitré est touchée au cours des uvéites intermédiaires et la rétine ou la choroïde sont à l'origine des atteintes postérieures. Enfin, les uvéites totales font suite à une atteinte simultanée de ces différentes structures. Les uvéites pédiatriques sont majoritairement bilatérales et non infectieuses. Une orientation diagnostique est obtenue dans plus de deux-tiers des cas. Il est important de définir si l'uvéite est isolée ou alors associée à une maladie auto-inflammatoire systémique comme une arthrite juvénile idiopathique, une sarcoïdose ou une maladie de Behçet.

1. Les uvéites antérieures

La grande majorité des atteintes antérieures sont d'origine rhumatismale [1], surtout en rapport avec une arthrite juvénile idiopathique. L'inflammation est insidieuse, sans symptomatologie fonctionnelle précise. Dès la confirmation de l'atteinte articulaire, l'enfant doit bénéficier d'une surveillance ophtalmologique régulière, basée sur les différents facteurs de risque d'inflammation oculaire (jeune fille de moins de 5 ans, atteinte oligo-articulaire, positivité des facteurs antinucléaires), afin de dépister une atteinte le plus précocement possible. Ainsi, une consultation trimestrielle s'avère nécessaire pendant les 2 années qui suivent le diagnostic de l'atteinte articulaire. Une fois déclenchée, les caractéristiques cliniques sont assez évocatrices du diagnostic, mais un bilan étiologique visant à éliminer une infection ou une

sarcoïdose est parfois nécessaire. L'uvéite est non granulomateuse dans la majorité des cas et bilatérale dans 75 % des cas, cependant la bilatéralisation est exceptionnelle après un an d'évolution. Certaines complications comme les synéchies irido-cristalliniennes, la kératite en bandelette et la cataracte peuvent être déjà présentes lors de l'examen initial [2]. D'autres comme le glaucome peuvent apparaître secondairement. La quantification de l'inflammation est désormais possible grâce à la photométrie automatisée du tyndall [3]. Examen non invasif rapide, il permet de prédire le niveau de rupture de la barrière hémato-aqueuse. Il s'agit d'un critère pronostique intéressant définissant les enfants à risque susceptibles de développer des complications graves au cours de l'évolution. La tomographie en cohérence optique a permis de démontrer récemment les complications maculaires précédemment non suspectées [4].

Les uvéites des spondylarthropathies juvéniles sont plus rares, mais plus faciles à reconnaître. Leur symptomatologie clinique est similaire à celle observée chez l'adulte. L'atteinte est aiguë, généralement unilatérale, souvent à bascule, douloureuse et responsable d'un œil rouge avec baisse visuelle. La recherche de l'antigène HLA-B27 est un argument diagnostique important.

Le TINU syndrome (néphropathie tubulo-interstitielle et uvéite) associe une atteinte rénale généralement suivie d'une uvéite. La glycosurie, l'augmentation de la bêta-2-microglobuline ainsi que la N-acétylglucosaminidose sont des arguments contributifs. Le pronostic est souvent lié à la chronicité de l'atteinte oculaire.

2. Les uvéites intermédiaires

Les uvéites intermédiaires surviennent généralement chez le jeune enfant ou l'adolescent. La principale plainte fonctionnelle est la présence de myodésopsies avec à un stade plus tardif la survenue d'une baisse visuelle liée à un œdème maculaire. Le bilan étiologique reste malheureusement non contributif dans plus de 70 % des cas [5]. Il vise à éliminer une sarcoïdose, une maladie de Lyme, une toxocarose ou une sclérose en plaques. La confirmation sérologique à la recherche d'une borréliose est parfois difficile à obtenir. L'inflammation vitréenne peut être assez dense pour entraîner des tractions vitréorétiniennes responsables de décollement de rétine. Une atteinte unilatérale majeure évoque en premier lieu

^{*} Auteur correspondant.
e-mail : bahram.bodaghi@psl.aphp.fr

une toxocarose. Le diagnostic repose alors sur la recherche d'une hyperéosinophilie mais surtout sur l'analyse de l'humeur aqueuse [6] avec sérologie et Western blot.

3. Les uvéites postérieures

Par la gravité de leur atteinte, elles nécessitent une démarche diagnostique en urgence. La toxoplasmose rétinocoroïdienne [7] doit être évoquée devant une atteinte unilatérale. Grâce à l'analyse sémiologique, il est possible de différencier une atteinte congénitale d'une infection acquise. Il est rare d'avoir recours à une ponction de chambre antérieure afin de confirmer le diagnostic parasitologique.

Les infections à *Bartonella henselae*, acquises après griffures de chat, sont responsables d'une neurorétinite de Leber. Il s'agit d'une inflammation du nerf optique associée à un décollement séreux rétinien au pôle postérieur, entraînant une étoile maculaire. La sérologie permet d'obtenir une confirmation diagnostique. Cependant, l'aspect clinique n'est pas pathognomonique avec comme diagnostic différentiel la toxoplasmose, la tuberculose ou la maladie de Lyme.

L'une des entités les plus graves est indéniablement la nécrose rétinienne aiguë virale herpétique. Souvent due à HSV-2 chez l'enfant, elle est diagnostiquée avec retard, mettant ainsi en jeu le pronostic visuel final. C'est pourquoi, toute nécrose rétinienne doit être considérée comme une infection virale jusqu'à preuve du contraire. En effet, toute corticothérapie sans couverture antivirale pourrait avoir des conséquences désastreuses. La ponction de chambre antérieure permet d'obtenir une confirmation diagnostique dans près de 90 % des cas dans un délai de 48 h. L'utilisation des techniques de PCR en temps réel permet également de quantifier la charge virale et d'évaluer sa décroissance sous traitement. Les uvéoméningites peuvent être associées à des processus auto-inflammatoires comme la sarcoïdose, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ou la maladie de Behçet mais aussi aux infections comme la tuberculose ou la maladie de Lyme. Une ponction lombaire est nécessaire afin d'orienter le diagnostic. Il y a peu d'arguments spécifiques hormis l'augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou la positivité de la sérologie de Lyme.

4. Les uvéites totales ou panuvéites

La sarcoïdose est une granulomatose systémique de cause inconnue pouvant toucher tous les tissus de l'organisme. Les structures oculaires ou péri-oculaires peuvent être le siège d'une atteinte granulomateuse sarcoïdienne. La sarcoïdose représente une étiologie fréquente d'uvéite non infectieuse [8]. L'aspect clinique est fonction de la localisation des lésions. L'uvéite du segment antérieur est de type granulomateux et chronique avec des précipités rétrocornéens en graine de mouton et des granulomes iriens au niveau du liseré pupillaire, du stroma irien ou de l'angle irido-cornéen. L'atteinte vitréenne est fréquente. Le vitré est infiltré de cellules inflammatoires et de fibrine. La vascularite rétinienne est surtout retrouvée en moyenne périphérie, touchant les veinules et les capillaires. De façon générale, cette vascularite est non occlusive mais associée à une rétinopathie aiguë avec hémorragies intra-réiniennes, des exsudats et des occlusions vasculaires. Une capillaropathie occlusive ou un œdème maculaire cystoïde

peuvent apparaître en l'absence d'occlusion veineuse par rupture des barrières hémato-oculaires. L'apparition de néovaisseaux pré-réiniens est une complication classique. Les localisations choroïdiennes sont de taille variable, la profondeur et le critère évolutif conditionnent la couleur des lésions. La présence d'une papillite associée à l'uvéite sarcoïdienne est très fréquente.

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire chronique de cause inconnue, évoluant par poussées. Les manifestations cliniques sont diversement associées. L'affection touche le sujet jeune, avec une prédominance masculine variable selon les pays. L'absence fréquente d'aphtose buccale au moment de l'atteinte oculaire rend souvent le diagnostic difficile chez l'enfant. L'atteinte oculaire peut révéler l'affection dans 30 à 50 % des cas. L'uvéite est souvent bilatérale (60 %) mais peut débuter par une atteinte unilatérale. L'uvéite antérieure est présente dans 25 % des cas. Le tableau clinique est le plus souvent bruyant. L'œil est rouge, douloureux avec baisse de l'acuité visuelle. L'atteinte est de type non granulomateux, parfois accompagnée d'un hypopion aseptique. Elle conditionne rarement le pronostic visuel. L'uvéite totale est plus fréquente (70 %). L'atteinte est caractérisée par une vascularite occlusive récurrente. À l'examen du fond d'œil peuvent coexister : des taches blanches rétinienne multiples à bords flous, des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, une hyperhémie et/ou un œdème de la tête du nerf optique, un engorgement vasculaire rétinien et une hyalite. Au stade tardif de la maladie, apparaissent des cicatrices atrophiques rétinienne et/ou une atrophie optique et/ou des complications d'une néovascularisation rétinienne ou irienne (décollement de rétine tractionnel, hémorragie intravitréenne, glaucome néovasculaire). Le diagnostic est principalement clinique basé sur les critères internationaux. Les avancées thérapeutiques basées sur les agents biologiques permettent de mieux contrôler l'uvéite au long cours [9].

Références

1. Kump LI, Cervantes-Castaneda RA, Androudi SN, et al. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology* 2005;112:1287-92.
2. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004;111:2299-306.
3. Tugal-Tutkun I, Cingu K, Kir N, et al. Use of laser flare-cell photometry to quantify intraocular inflammation in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1169-77.
4. Ducos de Lahitte G, Terrada C, Tran TH, et al. Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:64-9.
5. Romero R, Peralta J, Sendagorta E, et al. Pars planitis in children: epidemiologic, clinical, and therapeutic characteristics. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007;44:288-93.
6. de Visser L, Rothova A, de Boer JH, et al. Diagnosis of ocular toxocarosis by establishing intraocular antibody production. *Am J Ophthalmol* 2008;145:369-74.
7. Garza-Leon M, Muccioli C, Arellanes-Garcia L. Toxoplasmosis in pediatric patients. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48:75-85.
8. Shetty AK, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: A rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;6:16.
9. Guillaume-Czitrom S, Berger C, Pajot C, et al. Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticoid-dependent uveitis of paediatric Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1570-3.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Vascularites, Dermatologie

Signes dermatologiques des vascularites de l'enfant

Cutaneous manifestations of vasculitis in childhood

M. Piram^{1,2*}, C. Bodemer^{3,4}, I. Koné-Paut^{1,2}

¹Service de Pédiatrie et Rhumatologie pédiatrique, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

²Université Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

³Service de Dermatologie, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

⁴Université René-Descartes Paris V

Les vascularites sont un groupe de maladies ayant un support anatomopathologique commun. Elles se caractérisent par un infiltrat et une nécrose de la paroi vasculaire. La vascularite est dite leucocytoclasique si l'infiltrat est à prédominance de polynucléaires neutrophiles, granulomateuse dans le cas de macrophages ou bien lymphocytaire. Tous les types de vaisseaux peuvent être atteints. La biopsie cutanée peut être une aide précieuse au diagnostic. Elle doit être réalisée sur une lésion récente et infiltrée : les images histologiques sont variables selon le stade évolutif de la lésion prélevée et l'immunofluorescence directe peut être négative si la lésion date de plus de 24 h. Les critères de classification de Chapell Hill [1] basés sur la taille des vaisseaux atteints sont les plus utilisés. Une proposition de classification des vascularites de l'enfant a été publiée en 2005 [2] par un groupe d'experts internationaux, mais reste en attente de validation

1. Purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde est la vascularite la plus fréquente de l'enfant [3] avec une incidence estimée à 14 cas pour 100 000 enfants par an. Il concerne principalement l'enfant de 3 à 10 ans avec une légère prédominance de garçon (SR:1,2/1). Un pic automno-hivernal est habituel. Une infection rhinopharyngée récente précède souvent la maladie. Il s'agit d'une vascularite leucocytoclasique touchant les petits vaisseaux. L'atteinte cutanée est constante. Elle est souvent le premier signe de la maladie. Néanmoins, dans 10 à 30 % des cas elle peut être absente au début de la maladie. Elle se traduit par un purpura infiltré déclive qui peut être pétéchial, ecchymotique, nécrotique ou encore bulleux. Les lésions apparaissent en 3 à 5 jours et évoluent par poussées. Des lésions urticariennes ou des œdèmes fugaces et migrateurs des extrémités, du visage ou du scrotum peuvent être associés. À la biopsie cutanée, rarement nécessaire pour porter le diagnostic, s'observe une vascularite leucocytoclasique des veinules, capillaires et artérioles associée à des dépôts d'IgA et C3 en immunofluorescence directe. Une

immunofluorescence négative n'élimine cependant pas le diagnostic. L'association à des arthralgies bilatérales et symétriques des chevilles, genoux, coudes ou poignets ou à des manifestations digestives ou encore à une orchite oriente le diagnostic. Le risque principal est la possible atteinte rénale survenant dans les premiers mois suivant la poussée. L'évolution est favorable dans la majorité des cas avec une seule poussée résolutive en 2 à 6 semaines [4]. Des poussées multiples avec à chaque fois le risque rénal et digestif associé imposent une surveillance prolongée de ces enfants.

L'œdème aigu hémorragique (OAH) représenterait la forme clinique de l'enfant de moins de 2 ans. L'atteinte cutanée peut être impressionnante avec des plaques purpuriques en médaillon ou en cocardes et un œdème douloureux des extrémités. Il succède volontiers à une infection ou une vaccination. Le diagnostic différentiel est le purpura fulminans mais dans le cas de l'OAH l'état général est conservé. L'atteinte viscérale est exceptionnelle [5]. L'histologie cutanée, si elle est pratiquée, montre une vasculite leucocytoclasique des petits vaisseaux avec parfois des dépôts d'IgA en immunofluorescence directe. La poussée est spontanément résolutive en 3 semaines mais plusieurs poussées sont possibles.

2. Maladie de Kawasaki

La maladie de Kawasaki est une vascularite des moyens vaisseaux. Elle touche surtout l'enfant de moins de 5 ans avec une légère prédominance masculine. L'étiologie est inconnue, un facteur infectieux est probable. Cliniquement la maladie est caractérisée par une fièvre prolongée depuis au moins 5 jours associée à 4 des 5 critères suivants : modification des extrémités ou de la région périnéale, exanthème de sémiologie polymorphe, conjonctivite bilatérale non purulente, modification des lèvres et de la cavité buccale, adénopathies cervicales centimétriques. Le diagnostic peut également être porté sur une fièvre avec des anomalies coronaires. La sémiologie dermatologique est riche. L'exanthème prédomine au niveau du tronc. Son aspect est très polymorphe : fréquemment urticarien, non prurigineux, avec des lésions pouvant être annulaires en pseudo-cocardes. Mais l'éruption peut être maculeuse morbilliforme ou scarlatiniforme. Un purpura, des pustules amicrobiennes, des vésicules ou une atteinte psoriasiforme ont été

* Auteur correspondant.
e-mail : maryam.piram@bct.aphp.fr

décrits. L'atteinte périnéale est évocatrice du diagnostic. L'atteinte des extrémités se traduit par une éruption ou un œdème palmo-plantaire suivi d'une desquamation tardive, 15 jours à 3 semaines après le début de la fièvre. Une atteinte unguéale faite de lignes horizontales (lignes de Beau) peut apparaître 1 à 2 mois après le début de la maladie. L'inflammation sur cicatrice de BCG a également été décrite. Les atteintes buccales sont précoces : pharyngite, chéilite, langue décapillée, stomatite. Le pronostic est lié aux complications cardiaques de la maladie. Des formes incomplètes de la maladie principalement décrites chez le nourrisson poussent à être vigilant devant toute fièvre éruptive prolongée de l'enfant [6]. On peut souligner la valeur diagnostique d'une altération de l'état général qui est constante, d'arthralgies fréquentes, et de signes digestifs liés à un hydrocholécyste non exceptionnel, à rechercher si possible lors de l'examen échographique des coronaires.

3. Péri-artérite noueuse

La périartérite noueuse (PAN) est caractérisée par une nécrose de la paroi des petites et moyennes artères. Il s'agit d'une pathologie rare chez l'enfant touchant autant les garçons que les filles. L'âge de début se situe fréquemment entre 6 et 10 ans. L'étiologie est inconnue mais un facteur infectieux a été incriminé dans le déclenchement de la maladie en particulier le streptocoque ?? hémolytique de groupe A chez l'enfant. La PAN de l'enfant a une forme principalement cutané-nerveuse ; l'atteinte viscérale étant plus l'apanage de l'adulte. Les manifestations cutanées sont quasiment toujours présentes. Elles sont représentées par des nodules sous-cutanés de 0,5 à 1 cm de diamètre, érythémateux, douloureux siégeant le long des trajets artériels superficiels notamment au niveau des membres inférieurs. Ils persistent quelques semaines ou mois puis disparaissent ou évoluent vers l'ulcération ou la nécrose. Mais ils peuvent être fugaces évoluant par poussées à rechercher systématiquement à l'interrogatoire. Un livedo réticularis associé est fortement évocateur : permanent, ramifié, érythro-cyanique et parfois infiltré. Nodules et livedo sont la conséquence de l'atteinte des artères de moyens calibres. L'atteinte des vaisseaux de petits calibres se traduit par un purpura infiltré. Des ulcérations nécrotiques, une gangrène des extrémités, une éruption maculopapuleuse, une urticaire, un œdème de Quincke, des ecchymoses spontanées et un syndrome de Raynaud peuvent leur être associés.

Ces manifestations dermatologiques sont accompagnées de signes généraux à type de fièvre, d'altération de l'état général, d'arthralgies, de myalgies ou de douleurs abdominales. L'atteinte neurologique à type de multinévrite ou d'atteinte du système nerveux central est la manifestation viscérale la plus fréquemment associée. Les autres atteintes viscérales sont rares chez l'enfant mais doivent être systématiquement et régulièrement recherchées [7]. Une vascularite nécrosante des artères de petits et de moyens calibres et/ou des thromboses ou des dilatations anévrysmales par destruction de la limitante élastique interne permettent un diagnostic de certitude. La régression spontanée des lésions de PAN pouvant conduire à la négativité des prélèvements histologiques justifie la réalisation de nouvelles biopsies si la présomption clinique est importante.

4. Maladie de Behçet

La vascularite de Behçet peut atteindre tous les vaisseaux de l'organisme quel que soit leur calibre. L'étiologie est multifactorielle faisant intervenir une prédisposition génétique (HLA B5) et un

probable facteur infectieux (streptocoque, herpes). L'âge moyen de début se situe entre 7 [8] et 14 ans mais le nourrisson et le jeune enfant peuvent également être atteints. Le diagnostic est clinique et les manifestations cutané-muqueuses sont communément au premier plan. Le caractère bipolaire des aphtes évoque le diagnostic. L'aphtose buccale est constante, elle siège n'importe où sur la muqueuse buccale. Le nombre et la taille des lésions sont variables. Il s'agit d'ulcérations douloureuses rondes ou ovales à bords nets, à fond jaunâtre, entourées d'un liseré érythémateux. L'évolution se fait par poussées successives guérissant sans cicatrice en 1 à 2 semaines. Les aphtes génitaux sont volontiers plus profonds, plus grands et laissent à leur décours des cicatrices dépigmentées. Ils siègent au niveau de la vulve, du vagin, du scrotum et en région périnéale. Les pseudofolliculites nécrotiques sont des pustules non folliculaires stériles. Elles se présentent initialement sous forme de papulovésicules puis de pustules qui se recouvrent secondairement d'une croûte. L'atteinte du dos, des fesses et des membres est fréquente et évocatrice mais le visage peut également être atteint. Lors des phases actives de la maladie, elles peuvent être reproduites 24 ou 48 h après piqûre de la face antérieure de l'avant-bras par une aiguille 21G (test de pathergie). Des nodules dermo-hypodermiques douloureux rouges sombres correspondant à d'authentiques lésions d'érythème noueux ou linéaires correspondant à des phlébites peuvent être présents. D'autres types de lésions liées à l'atteinte artérielle peuvent être observées comme un purpura ou une nécrose des extrémités. Les autres manifestations de la maladie sont oculaires (uvéite totale), articulaires, digestives, neurologiques (méningite) et vasculaires en particulier les thromboses veineuses superficielles et profondes mais aussi l'artérite inflammatoire et les anévrysmes touchant particulièrement les vaisseaux pulmonaires.

5. Les vascularites d'hypersensibilité

L'atteinte est principalement cutanée par angéite leucocytoclasique des petits vaisseaux du derme moyen et superficiel associée à une nécrose des parois vasculaires. Elle se traduit par un purpura infiltré décline, une éruption maculo-papuleuse, une urticaire ou des nodules. L'éruption, souvent douloureuse, s'associe à une fébricule, un œdème des chevilles, des arthralgies, des signes rénaux, neurologiques et digestifs. L'évolution est imprévisible. Les causes sont multiples : médicaments, infections, hémopathies, connectivites, cryoglobulinémie...

6. Angéites granulomateuses

Elles sont rares chez l'enfant. Elles touchent les vaisseaux de petits calibres (veinules, capillaires, artéioles) plus rarement les veines et artères. La biopsie cutanée peut contribuer au diagnostic en montrant l'image évocatrice. L'angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss évolue en 3 phases : rhinite allergique et asthme puis pneumonie à éosinophiles et enfin vasculite systémique avec granulomes péri et extravasculaires. L'atteinte cutanée est précoce : purpura infiltré, urticaire, nodules dermiques (doigts, crâne, face d'extension des coudes et avant-bras), livédo, éruption papuleuse, vésiculeuse ou encore bulleuse. La granulomatose de Wegener débute sur les voies aériennes supérieures (rhinite et sinusite). L'atteinte pulmonaire et rénale survient au cours de l'évolution. L'atteinte cutanée est retardée. Elle survient dans un quart des cas et se traduit par des nodules, des ulcérations, des lésions nécrotiques pseudovésiculeuses, un purpura.

7. Les vascularites des gros vaisseaux

Les signes cutanés présents dans la maladie de Takayashu sont habituellement la conséquence des occlusions artérielles. Des nodules des régions temporales associés à des céphalées évoquent l'artérite temporale juvénile.

Références

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
2. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:936-41.
3. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol*. 2007;26:196-200.
4. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood : epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:135-7.
5. Fiore E, Rizzi M, Ragazzi M, et al. Acute hemorrhagic edema of young children: a case series and systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:684-95.
6. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004;114: 1708-33.
7. Fathalla BM, Miller L, Brady S, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:724-8.
8. Koné-Paut I, Gorchakoff-Molinas A, Weschler B, et al. Paediatric Behçet's disease in France. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:655-6.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Néphropathies, Vascularites,
Maladies inflammatoires systémiques

Rein et vascularite chez l'enfant

Kidney and vasculitis in children

C. Rousset-Rouvière¹, F. Garaix¹, M. Cailliez¹, D. Bruno¹, B. Coulibaly², L. Daniel²,
M. Tsimaratos^{1*}

¹Unité de néphrologie Pédiatrique, AP-HM Timone enfants & Université de la Méditerranée,
13385 Marseille cedex 5, France

²Service de Pathologie, Service de pédiatrie multidisciplinaire, AP-HM Timone enfants &
Université de la Méditerranée, 13385 Marseille cedex 5, France

Le rein est un organe fréquemment atteint dans les vascularites systémiques de l'enfant. La classification des vascularites rénales repose sur la taille des vaisseaux atteints, la nature de l'atteinte histologique, et la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

L'atteinte rénale est différente en fonction du type de vascularite. Certaines vascularites sont responsables de lésions des artères rénales (sténoses ou anévrismes) alors que d'autres vont atteindre les capillaires glomérulaires et donner des tableaux de glomérulonéphrites (GN). La fréquence et la gravité de l'atteinte rénale dépendent également du type de vascularite.

La ponction biopsie rénale (PBR) est très largement indiquée dans les vascularites de l'enfant. Elle permet de poser le diagnostic et donne des informations utiles concernant le pronostic. Le traitement repose sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Dans la plupart des cas, un traitement médical précoce permet d'envisager une rémission. Mais dans certaines vascularites (vascularites nécrosantes des petits vaisseaux) les rechutes sont fréquentes et le pronostic rénal est engagé à court et moyen terme. Nous allons détailler les atteintes rénales des principales vascularites de l'enfant en fonction de la taille des vaisseaux atteints.

1. Vascularite des gros vaisseaux : la maladie de Takayasu

L'artérite de Takayasu est une vascularite des gros vaisseaux touchant l'aorte et ses branches proximales, rarement rencontrée chez l'enfant. La maladie évolue par poussées inflammatoires et se traduit par des dilatations anévrismales ou des sténoses artérielles. Ces lésions sont souvent responsables d'une HTA. Les lésions histologiques sont caractérisées par un infiltrat mononucléé transmural parfois associé à des cellules géantes, sans nécrose fibrinoïde. La fibrose pariétale progresse avec la durée de l'évolution.

L'HTA est le principal mode de présentation clinique. L'atteinte des artères rénales chez l'enfant est présente dans 25 % à 75 % des cas. Il n'y a pas de consensus en pédiatrie pour le traitement médical. À la phase aiguë, les sténoses des artères rénales peuvent être réversibles. On propose des corticoïdes à 1 ou 2 mg/kg/j associés à un immunosuppresseur. L'utilisation des corticoïdes est limitée

par l'HTA parfois difficile à contrôler. À la phase aiguë, et bien qu'ils soient très efficaces, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont contre-indiqués avant d'avoir établi le bilan des lésions artérielles en raison du risque d'insuffisance rénale (IR) aiguë. À ce moment, l'usage des anticalciques intraveineux est plus indiqué. À distance d'une poussée inflammatoire, les sténoses artérielles sont fixées et non accessibles au traitement médical. Il faudra proposer alors un traitement par angioplastie, parfois une réimplantation des artères rénales ou dans les cas extrêmes une néphrectomie.

Le pronostic rénal dépend de la réponse au traitement médical en phase aiguë et du nombre de poussées de la maladie. Le pronostic général est sévère (35 % à 40 % de mortalité), en raison des complications vasculaires neurologiques et cardiaques.

2. Vascularite des vaisseaux de moyen calibre : la maladie de Kawasaki

La maladie de Kawasaki est une vascularite des vaisseaux de moyen calibre. En France, c'est la deuxième vascularite la plus fréquente chez l'enfant après le purpura rhumatoïde. L'atteinte rénale est une complication rare et concerne moins de 1 % des cas. Le plus souvent, il s'agit d'un tableau de néphropathie tubulo-interstitielle avec glomérules et vaisseaux normaux en histologie. Elle se manifeste par une hématurie microscopique, une protéinurie modérée, avec quelquefois une IR. Les lésions histologiques sont caractérisées par une inflammation non spécifique avec nécrose fibrinoïde associée à une composante œdémateuse importante. L'atteinte transmurale est parfois responsable d'anévrismes artériels. De très rares cas d'atteinte glomérulaire proliférative ou syndrome hémolytique et urémique ont été décrits. La faible incidence de l'atteinte rénale et la ressemblance du tableau clinique à celui d'autres vascularites, impose un bilan exhaustif en cas d'atteinte rénale chez un enfant suspect de maladie de Kawasaki (dosage des ANCA, du complément, des anticorps antistreptococciques...). La perfusion d'immunoglobulines associée à l'aspirine est le traitement classique. Le pronostic est défini par l'importance de l'atteinte coronarienne. Ce traitement permet une régression de l'atteinte rénale dans la plupart des cas. Le recours à un traitement par corticoïdes est rarement nécessaire. Le pronostic rénal est excellent, d'autant plus qu'il n'y a pas de récurrence de la maladie. Dans les cas cliniques rapportés un seul enfant présente une protéinurie persistante à long terme.

* Auteur correspondant.
e-mail : michel.tsimaratos@ap-hm.fr

3. Vascularite des vaisseaux de moyen et petit calibre : la polyartérite noueuse

La polyartérite noueuse (PAN) est une vascularite prédominant sur les vaisseaux de moyen et de petit calibre. Elle est exceptionnelle chez l'enfant. Les manifestations cliniques sont comparables à celles de l'adulte, cependant les formes liées au virus de l'hépatite B sont rares. Les lésions vasculaires sont caractérisées par une inflammation périvasculaire, avec une nécrose fibrinoïde de la média des artères, et une atteinte de l'endothélium. Ces atteintes peuvent conduire à des thromboses ou des dilatations anévrismales des artères de moyen calibre, parmi lesquelles les artères rénales. L'atteinte des capillaires glomérulaires n'est jamais observée et permet d'éliminer le diagnostic dans les rares cas biopsiés, la PBR étant habituellement contre-indiquée. Il s'agit de lésions segmentaires et d'âges différents. Elles se manifestent par un tableau d'HTA rénovasculaire.

Selon les séries, le rein est atteint entre 15 à 80 % des cas. Le diagnostic repose sur l'artériographie qui révèle des micro-anévrismes ou des sténoses des artères rénales. Les ANCA sont négatifs alors que les anticorps antistreptococciques sont souvent positifs.

Le traitement n'est pas modifié par la présence d'une atteinte rénale. Dans les formes peu sévères, un traitement par corticoïdes seuls permet une rémission. Dans les formes plus sévères, l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide intraveineux est indiquée. Un relais par aziathiopine pendant 12 mois minimum est nécessaire. Dans les formes liées au virus VHB, un traitement antiviral doit être associé. Le pronostic de la maladie dépend du nombre des récives et de l'atteinte multisystémique.

4. Vascularite non nécrosante des vaisseaux de petit calibre : le purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde (PR) est la vascularite de l'enfant la plus fréquente en France. Son incidence est de 15 à 20 cas pour 100 000 enfants par an. Il s'agit d'une vascularite systémique des petits vaisseaux caractérisée par des dépôts tissulaires de complexes immuns d'immunoglobuline A (IgA). Le PR se caractérise par une atteinte cutanée quasi constante, articulaire et digestive dans 70 % des cas, associée dans 20 à 50 % des cas à une atteinte rénale dont dépend le pronostic à long terme.

Il s'agit d'une glomérulonéphrite à dépôts d'IgA de siège mésangial et/ou endomembraneux. L'atteinte rénale survient au cours du premier mois de la maladie dans la plupart des cas. Elle se manifeste le plus souvent par une hématurie micro ou macroscopique parfois associée à une protéinurie glomérulaire. Cependant, en cas de négativité de la bandelette initiale ou d'hématurie isolée, il faudra maintenir une surveillance du sédiment urinaire pendant 6 à 12 mois car des anomalies urinaires peuvent apparaître à distance. Dans les cas les plus sévères, on retrouve un syndrome néphrotique, néphritique (HTA, insuffisance rénale) ou un tableau de GN rapidement progressive.

La PBR permet de confirmer le diagnostic, mais surtout d'apprécier la sévérité des lésions et de guider la thérapeutique. L'étude en immunofluorescence montre des dépôts mésangiaux d'IgA associés à des dépôts de fraction C3 du complément (ainsi que de fibrinogène traduisant les nécroses segmentaires). La microscopie optique permet de classer l'atteinte rénale (Classe I : GN mésangio-pathique ; classe II : GN segmentaire et focale, forme prédominante ; classe III : GN proliférative endocapillaire diffuse ; classe IV : GN proliférative endo et extracapillaire diffuse). La prolifération

extra-capillaire (croissants) est rarement supérieure à 50 % des glomérules. Les lésions histologiques de vascularites sont rares et limitées en général aux artéoles pré-glomérulaires.

Un traitement est indiqué en cas d'atteinte rénale sévère initiale (protéinurie > 1 g/l et/ou IR) ou en cas de persistance d'une protéinurie > 0,5 g/j à 2 mois. Il repose sur l'administration de bolus intraveineux de méthylprédnisolone en cas de lésions histologiques sévères (croissants > 25 %), associée à un traitement par immunosuppresseurs (cyclophosphamide). L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion en cas de protéinurie ralentit la progression vers l'insuffisance rénale chronique. Le pronostic rénal est lié à la sévérité de l'atteinte histologique initiale et à la rapidité de mise en route du traitement.

Une protéinurie néphrotique et une IR au moment du diagnostic sont des facteurs prédictifs péjoratifs. Il existe un risque de récive de l'atteinte rénale dans 30 % des cas. Les séquelles rénales se limitent le plus souvent à la persistance de protéinurie, mais 3 à 5 % des enfants avec une atteinte rénale évolueront vers une IR terminale. La douleur abdominale intense en phase aiguë de la maladie et la persistance du purpura cutané sont des facteurs prédictifs associés à la GN du PR.

5. Vascularites nécrosantes des vaisseaux de petit calibre

On regroupe sous ce terme 3 maladies différentes : la poly-angéite microscopique, la maladie de Wegener et l'angéite de Churg et Strauss. Dans ces vascularites, le rein est le principal organe atteint et fait le pronostic de la maladie. Il s'agit d'une atteinte des capillaires glomérulaires donnant un tableau de GN rapidement progressive avec une hématurie microscopique, une protéinurie non néphrotique, avec parfois une IR rapidement progressive. L'HTA est peu fréquente au départ et l'atteinte rénale est souvent au premier plan. Des formes purement rénales ont été décrites. Plus rarement les manifestations extra-rénales sont bruyantes (purpura, atteinte pulmonaire, et ORL), il faudra alors réaliser un bilan de la fonction rénale de manière systématique.

Dans tous les cas, une PBR ainsi que le dosage des ANCA sont indispensables. On retrouve des ANCA (de type anti-protéinase 3 ou myéloperoxidase) chez 90 % des patients.

La microscopie optique montre des lésions de GN nécrosante focale avec nécrose des anses capillaires glomérulaires et prolifération extracapillaire segmentaire avec des croissants. Dans la maladie de Wegener et l'angéite de Churg et Strauss on peut voir des granulomes interstitiels avec des cellules épithélioïdes, mais cette lésion n'est pas spécifique. Lorsqu'on ne retrouve aucun dépôt d'immunoglobuline ou de complément, on parle de GN pauci-immune. Les lésions histologiques sont souvent d'âge différent dans la micropolyangéite contrairement à la maladie de Wegener.

La mise en route du traitement est une urgence thérapeutique. Il repose sur une corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur et des échanges plasmatiques.

Les variations du titre des ANCA ne sont pas toujours corrélées à l'activité rénale de la vascularite. L'atteinte rénale est un facteur pronostique péjoratif. La survie globale est estimée à 75 % à 5 ans, le principal déterminant étant la présence d'une insuffisance rénale irréversible et la sévérité des lésions histologique fibreuses. À long terme, des récives sont fréquentes et environ un quart des enfants vont développer une IR terminale. Les particularités de chacune de ces maladies sont détaillées ci-dessous.

5.1. La maladie de Wegener

Elle touche préférentiellement les patients dans la 5e décennie mais des formes de l'enfant ont été décrites. Il s'agit d'une vascularite nécrosante granulomateuse des vaisseaux de petit calibre siégeant principalement au niveau des voies aériennes supérieures, du poumon et du rein. L'atteinte rénale typique est une GN nécrosante segmentaire et focale avec prolifération extracapillaire et croissants sans dépôt d'immunoglobuline ni de complément (GN pauci-immune). Le rein est atteint dans 80 % des cas. Les ANCA, de type c-ANCA ayant une spécificité anti-protéinase 3 (anti-PR3) sont positifs dans 90 % des cas. On peut retrouver dans de rares cas des ANCA de type MPO. Le traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs prolongé permet une rémission dans une grande majorité des cas, mais les rechutes sont très fréquentes (environ 50 % des cas). Il existe un risque de séquelles rénales à long terme.

5.2. La polyangéite microscopique

Il s'agit d'une vascularite systémique pauci-immune qui atteint les vaisseaux de petits calibres et qui touche de manière prédominante le rein et le poumon (syndrome pneumo-rénal). Elle atteint rarement les enfants. L'atteinte rénale est quasi constante (90 % des cas). Elle est caractérisée par une GN nécrosante segmentaire et focale associée à une prolifération extracapillaire. Dans plus de 60 % des cas on retrouve des ANCA de type péri-nucléaire dirigés contre la myéloperoxidase (p-ANCA ou MPO). On peut retrouver dans de rares cas des ANCA anti-PR3. L'atteinte rénale est souvent sévère. Un recours à la dialyse et aux échanges plasmatiques en phase aiguë est souvent nécessaire. Dans 30 % des cas, il existe des rechutes et les séquelles rénales sont fréquentes.

5.3. Le syndrome de Churg et Strauss

Il s'agit d'une vascularite nécrosante, touchant les vaisseaux de petits calibres, associée à un asthme grave et une hyperéosino-

philie. On retrouve 3 éléments histologiques caractéristiques : la nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux, un infiltrat tissulaire à éosinophiles (lésion inconstante) et des granulomes extravasculaires. Dans environ 30 % des cas, les ANCA de type MPO sont positifs. L'atteinte rénale est moins fréquente que dans les autres vascularites nécrosantes. Alors que la mortalité n'est pas négligeable, l'existence d'une atteinte rénale (16 %) est un facteur aggravant dans cette situation. Le traitement est guidé par la sévérité de l'atteinte pulmonaire et cardiaque.

6. Conclusions

Dans la plupart des cas, l'atteinte rénale est le principal facteur pronostique des vascularites. Le type d'atteinte rénale dépend de la taille des vaisseaux impliqués. L'atteinte rénale est moins fréquente et de meilleur pronostic dans les vascularites communes de l'enfant (PR et maladie de Kawasaki) alors qu'elle est quasi constante et souvent sévère dans les vascularites nécrosantes des petits vaisseaux. Devant toute vascularite de l'enfant, la recherche d'une atteinte rénale est indispensable et justifie le recours à une PBR. L'histologie rénale, confrontée à la clinique, permet de poser un diagnostic et de guider la thérapeutique en fonction de la sévérité des lésions. Le traitement, reposant sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs, permet une rémission dans la plupart des cas, mais les séquelles rénales et l'évolution vers l'IR terminale ne sont pas rares. Une surveillance de la fonction rénale et de la TA à long terme est indiquée chez ces enfants.

Références

Références bibliographiques complètes sur demande auprès de l'auteur.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Fœtus, Nouveau-né, Odorat,
Alimentation

Émergence et développement précoce des préférences olfactives et alimentaires

Emergence and early development of olfactory and food
preferences

L. Marlier

Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives, UMR 7191, CNRS-UDS ; 21 rue Becquerel,
67087 Strasbourg, France

Dès les premiers instants qui suivent la naissance, les sensations olfactives déclenchent des réactions affectives contrastées : certaines odeurs suscitent l'approche et l'appétence du nouveau-né, alors que d'autres provoquent le rejet et le dégoût. Quelle est l'origine de ces préférences olfactives précoces ? L'enfant aurait-il détecté et mémorisé, au cours de sa vie fœtale, certains arômes présents dans le liquide amniotique ? Peut-il se servir d'informations olfactives acquises *in utero* ? Ses premières expériences fœtales et néonatales ont-elles encore un impact lorsqu'il est confronté, plusieurs mois ou années après, à de nouveaux aliments ou arômes ? Ces questions essentielles à la compréhension des racines de notre histoire alimentaire ont motivé la réalisation d'études originales chez nos plus petits.

1. L'équipement sensoriel olfactif du fœtus

La possibilité d'expériences prénatales suppose que les récepteurs sensoriels soient matures avant la naissance, qu'ils puissent être activés en milieu liquide, et que le liquide amniotique contienne des stimulations adéquates. Le système olfactif humain est complexe, constitué de trois groupes de récepteurs logés dans les cavités nasales [1]. Le premier groupe formant le **système olfactif principal** est localisé au sommet des fosses nasales et constitué de cellules ciliées sensibles à une large variété de stimulations olfactives, même de très faible intensité. Ces récepteurs mûrent entre la 8^e et la 12^e semaine de gestation. Un deuxième groupe de récepteurs forme le **système trigéminal**, constitué des terminaisons nerveuses du nerf trijumeau qui innervent l'ensemble de la paroi nasale. Ces terminaisons sont à l'origine de sensations telles que la fraîcheur du menthol, le piquant du piment ou l'irritant de l'ammoniac. Elles mûrent entre la 4^e et la 8^e semaine de gestation. Enfin, le **système voméronasal** dont le statut fonctionnel demeure inconnu chez l'être humain, se développe entre la 8^e et la 20^e semaine de gestation, puis involue au cours de la vie fœtale chez une grande majorité des enfants. Ces systèmes ont en commun le fait d'être protégés par une couche de mucus, ce qui implique que les molécules odorantes doivent nécessairement pénétrer dans ce milieu aqueux pour pouvoir atteindre les récepteurs, si bien que, au final, le stimulus agit toujours en milieu liquide. L'environnement liquide du fœtus n'est donc pas

un obstacle à la perception des molécules odorantes. Des données obtenues chez des espèces amphibiennes, comme la grenouille, indiquent que l'olfaction serait même facilitée en milieu liquide comparativement au milieu aérien du fait d'un meilleur coefficient de diffusion des molécules odorantes entre le milieu liquide et le mucus. Enfin le liquide amniotique contient de nombreuses molécules capables d'activer les récepteurs du fœtus. Certaines entrent dans la composition de base du liquide amniotique, d'autres sont transférées au liquide amniotique et diffèrent selon les choix alimentaires de la mère ou son écologie aérienne [1]. La perméabilité placentaire aux molécules exogènes augmente avec l'avancement de la gestation. Toutes les conditions sont donc réunies pour que le cerveau fœtal soit réceptif aux caractéristiques olfactives de son environnement amniotique.

2. Le fœtus peut déceler et mémoriser des arômes du liquide amniotique

En l'absence de possibilité d'expérimentation *in utero*, la mise en évidence des capacités du fœtus à détecter et mémoriser des arômes présents dans le liquide amniotique repose sur deux types d'études : des études conduites chez le nouveau-né à terme testé dans les premiers instants qui suivent la naissance, et des études menées chez l'enfant prématuré, considérant qu'il s'agit de fœtus *ex utero*. Une étude a comparé la réactivité à l'arôme d'anis d'enfants nés à terme de deux groupes de mères, les unes ayant consommé des aliments anisés pendant leur grossesse (sous forme de biscuits ou de sirops non alcoolisés) et les autres non. Les résultats montrent que les enfants nés de femmes consommatrices d'anis sont fortement attirés par cet arôme à la naissance, et manifestent en présence de cette odeur de nombreux mouvements de succion et de léchage. En revanche, l'odeur anisée n'apparaît pas attractive pour les enfants témoins (non exposés à cet arôme durant la vie fœtale) et déclenche chez eux des mimiques négatives [2]. La différence de réponse entre les deux groupes d'enfants montre que l'odorat est fonctionnel durant la vie intra-utérine et que le cerveau du fœtus est capable de mémoriser des expériences olfactives. Une étude conduite chez des enfants prématurés nés autour de la 29^e semaine de gestation confirme que l'information olfactive peut être encodée *in utero* bien avant le terme normal. Lors de la deuxième semaine après la naissance, ces enfants prématurés ont été exposés successivement à trois stimuli olfactifs : la vanille (jugée agréable par la majorité des adultes), l'acide butyrique

* Auteur correspondant.
e-mail : luc.marlier@linc.u-strasbg.fr

(odeur désagréable de beurre rance), et un témoin d'eau. Chaque odeur était présentée pendant 10 secondes au nouveau-né sur un coton-tige tenu à hauteur des narines. Alors que le stimulus témoin modifie peu la fréquence respiratoire, le stimulus vanillé entraîne une augmentation quasi immédiate de la fréquence respiratoire, et l'acide butyrique une diminution de la respiration comme si l'enfant évitait de respirer l'odorant [3,4]. De façon étonnante, ces variations ont également été observées chez les prématurés les plus jeunes du groupe et âgés à peine de 26 semaines de gestation (fig. 1). L'observation des mimiques faciales des nouveau-nés fait apparaître des réponses positives à la vanille (indicateurs d'acceptation : mouvements de léchages, suctions, mâchonnements) et négatives à l'acide butyrique (indicateurs de rejet : froncements du nez, des sourcils, dépression des angles buccaux et détournement de la tête) [3]. L'origine de ces préférences olfactives initiales reste toutefois à déterminer. S'agit-il d'un acquis correspondant à l'exposition aromatique du fœtus dans son liquide amniotique ? Existe-t-il une programmation innée permettant d'éviter des substances potentiellement toxiques ?

3. Le nouveau-né utilise l'information chimiosensorielle encodée *in utero*

Une façon de savoir si le nouveau-né utilise l'information olfactive encodée *in utero* dans ses orientations initiales consiste à le confronter d'une part au dernier fluide rencontré avant la naissance (le liquide amniotique) et d'autre part au premier fluide rencontré juste après la naissance (le colostrum). À cet effet, les nouveau-nés étaient placés dans un fauteuil équipé d'un support en « U » à hauteur du visage sur lequel deux compresses imprégnées des fluides à tester étaient accrochées. Quelle stimulation l'enfant va-t-il rechercher le plus activement ?

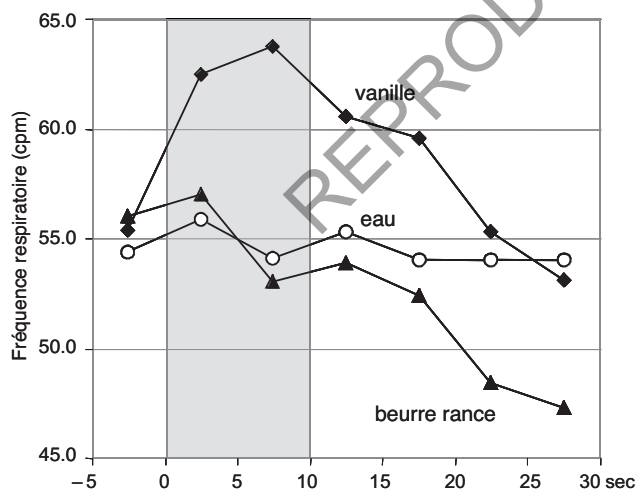


Figure 1. Variations respiratoires (en cycles par minute, cpm) induites par des odeurs alimentaires chez un enfant prématuré âgé de 26 semaines de gestation.

Alors que le stimulus témoin (eau) modifie peu la respiration, la vanille (odeur agréable) induit une augmentation quasi-immédiate de la fréquence respiratoire, et l'odeur désagréable (beurre rance) une diminution progressive. Durée de présentation du stimulus : 10 sec (secteur grisé). Les modifications respiratoires observées chez cet enfant prématuré indiquent que l'odorat est fonctionnel à 26 semaines.

La première expérience comparant le colostrum à une compresse controlatérale d'eau montre que l'odeur de colostrum est attractive par rapport au stimulus témoin. Les mêmes réponses sont obtenues avec le liquide amniotique. Lorsque ces deux odeurs sont mises en compétition, la durée d'orientation vers l'une et l'autre est identique, reflétant une même attractivité pour le nouveau-né. Comme ces deux fluides se ressemblent au plan olfactif (ils sont tous deux sous l'influence des derniers repas pris par la mère avant l'accouchement), la réponse indifférenciée des enfants suggère l'existence d'un continuum entre le liquide amniotique et le colostrum [5]. Cette continuité olfactive entre le liquide amniotique et le premier aliment consommé par l'enfant n'est pas propre à l'espèce humaine, des études chez d'autres mammifères la retrouvant.

À 4 jours de vie en revanche, le lait maternel devient plus attractif que le liquide amniotique chez les nouveau-nés allaités. À une période transitoire d'égalité entre liquide amniotique et colostrum succède ainsi une préférence rapide pour le lait maternel [5]. Cette séquence n'a pas lieu chez les nouveau-nés nourris au lait artificiel qui continuent à se tourner préférentiellement vers le liquide amniotique à 4 jours. Ces mêmes nourrissons montrent cependant une préférence pour un lait humain (autre que celui de leur mère) par rapport à un lait artificiel [6]. Il semble ainsi que les nourrissons nés avec la « référence » olfactive amniotique recherchent ensuite très facilement la stimulation la plus proche de ce référent. Les préférences envers les premiers aliments lactés dépendent donc très probablement des acquisitions anténatales. En revanche, la familiarisation au lait de biberon pourrait demander un véritable apprentissage hors de cette base sensorielle.

4. Le retentissement à plus long terme d'expériences précoces

La tétée au sein est aussi l'occasion d'effectuer de nouveaux apprentissages. Ainsi, si on applique sur le sein une pommade émoullissante odorisée à la camomille, on constate que le nouveau-né se familiarise rapidement avec cette odeur et la préfère par rapport à une odeur nouvelle [7]. De façon surprenante, cet apprentissage olfactif s'avère très robuste. À 7 mois, les enfants exposés au sein camomillé préfèrent mettre en bouche un anneau de dentition odorisé à la camomille par rapport à un anneau porteur d'une odeur nouvelle. En revanche, pour les enfants non antérieurement exposés à la camomille, ces deux odeurs nouvelles sont traitées de manière indifférenciée. À 21 mois, la stabilité de l'apprentissage olfactif a été examinée en proposant à l'enfant de choisir entre deux biberons d'eau dont l'anneau enserrant la tétine était odorisé soit à la camomille soit à une odeur nouvelle. À nouveau, les enfants exposés à la camomille en période néonatale choisissaient préférentiellement le biberon correspondant. Ces résultats indiquent que l'apprentissage néonatal est relativement robuste et persistant. Les expériences précoces pourraient participer ainsi à la mise en place de différences individuelles dans la perception des aliments et leur choix par l'enfant et l'adulte. Mais doit-on considérer que la simple exposition précoce à un odorant peut induire une préférence durable ? Ou s'agit-il d'un mécanisme plus complexe nécessitant son association à une autre expérience agréable ? Des études complémentaires devraient permettre de répondre à ces questions.

5. Remerciements

Nous remercions la Clinique Sainte-Anne de Strasbourg et le CHRU de Haute-pierre pour leur collaboration aux études rapportées dans ce texte.

Références

1. Marlier L. Émergence des sensations olfactives, gustatives et trigéminales. In C. d'Ercole et M. Collet éd. Périnatologie, Paris: Arnette 2008 p. 125-142.
2. Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Human foetuses encode odors from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 2000;25:729-37.
3. Marlier L, Gaugler C, Astruc D, et al. La sensibilité olfactive du nouveau-né prématuré. *Arch Pédiatr* 2007;14:45-53.
4. Marlier L, Gaugler C, Messer J. Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns. *Pediatrics* 2005;115:83-8.
5. Marlier L, Schaal B, Soussignan R. Orientation responses to biological odours in the human newborn: initial pattern and postnatal plasticity. *C R Acad Sci III* 1997;320:999-1005.
6. Marlier L, Schaal B. Human newborn prefer human milk: conspecific milk odor is attractive without postnatal exposure. *Child Dev* 2005;76:155-68.
7. Delaunay-El Allam M, Marlier L, Schaal B. Learning at the breast: preference formation for an artificial scent and its attraction against the odor of maternal milk. *Infant Behav Dev* 2006;29:308-21.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Transmission mère-enfant, Alimentation, Développement

L'enfant face aux aliments : d'avant-goûts en préférences en programmations

Infants and children facing food: foretastes into preferences into programmations

B. Schaal

Centre des Sciences du Goût, CNRS (UMR 5170), Université de Bourgogne, Dijon, France

1. D'avant-goûts en préférences

Dès les premiers instants de la vie, l'acquisition de l'énergie mobilise toutes les ressources adaptatives du jeune organisme. Le nouveau-né est ainsi pourvu d'aptitudes sensorielles, motrices, cognitives et physiologiques orchestrées en des systèmes de régulation qui assurent la vie immédiate et anticipent la vie à venir. D'emblée, ces systèmes de régulation sont à la fois multiples, interactifs et dynamiques, biologiquement contraints et plastiques, et enfin robustes et fragiles.

Au début de leur exercice, ils mettent face à face deux organismes asymétriques, un jeune enfant immature dépendant d'adultes, particulièrement la mère. Bien qu'immature, l'enfant est pleinement adapté aux contraintes qu'il rencontre ; il y est même partiellement pré-adapté en ce sens qu'il apporte à la situation initiale d'ingestion quelques solutions pré-fonctionnelles [1]. Ses capacités reposent sur des boucles sensori-motrices automatiques tout autant que sur différentes formes d'apprentissage. L'aptitude à apprendre opère déjà avant les premières prises de lait puisque l'enfant fœtal élabore des **avant-goûts** de ce à quoi il sera exposé. Ces avant-goûts, créés par ce que la mère apporte de saveurs et d'arômes, sont extraits des fluides biologiques qui baignent ou nourrissent l'enfant périnatal – liquide amniotique, colostrum, lait. En même temps qu'ils dessinent des passerelles entre le milieu amniotique et le sein maternel, ces avant-goûts affinent les systèmes chimiosensoriels et commencent à organiser la mémoire de l'enfant à naître [2]. Après la naissance, ils facilitent les apprentissages et motivent les premières orientations vers la mère et le sein, et l'acceptation du colostrum et du lait. Les conséquences positives de l'ingestion qui s'en suit muent rapidement ces associations en **préférences** qui, par la suite mobiliseront l'attention et l'approche vers la source nourricière, et détermineront l'avidité des actions orales. L'ingestion de l'aliment est alors confondue avec le traitement d'informations sur la régularité de ses qualités et son identité. De plus, l'aliment et la satisfaction qu'il procure sont indissociables de la personne qui les dispense, la mère le plus souvent, de sorte qu'alimentation, cognition sociale et attachement sont étroitement liés.

2. Diversification et acquisition d'expertise des aliments

Au cours de la première année, les besoins métaboliques s'accroissent et les ressources alimentaires doivent être corrélativement densifiées en énergie et diversifiées en qualité. Du lait comme unique aliment, l'enfant est introduit au régime omnivore des adultes de sa culture. L'agenda et la progressivité de ce changement varie d'une culture à l'autre [3], mais il est encadré par des transformations biologiques propres à l'espèce [morphologiques (dentition), motrices (transition succion-mastication, habiletés manipulatoires) ou microbiologiques (flore intestinale)]. Cette période du sevrage, encore trop peu étudiée, est aussi une transition majeure sur le plan cognitif puisque l'enfant est mis face à des aliments d'apparence variée qui, bien qu'éprouvés par l'entourage, sont à valider individuellement dans leurs aspects sensoriels et leurs conséquences physiologiques. Ce n'est qu'après cette validation qu'ils seront incorporés au répertoire propre des matières mangeables ou à celui, opposé, du repoussant et du non-mangeable.

Les stratégies parentales sont ici essentielles, en particulier dans leur possibilité de varier les qualités alimentaires proposées à l'enfant. Celles-ci déterminent l'expérience infantile du changement sensoriel et conditionnent l'immédiate acceptation d'aliments nouveaux [4]. L'exposition précoce à la variété sensorielle facilite en effet l'acceptation de la nouveauté, et cette influence peut perdurer longtemps après un épisode d'exposition à la variété (au moins dans un contexte expérimental). Plus largement, cette confrontation réitérée à la nouveauté alimentaire peut mobiliser l'activation de stress mineurs et influencer sur le tempérament de l'enfant. Les conséquences à long terme de ce « stress de nouveauté » au cours d'une période clé de la maturation cérébrale sont inconnues chez l'enfant humain, mais des données chez d'autres animaux indiquent des effets massifs et durables sur la réactivité à l'environnement.

Obligatoirement au début de la vie, puis de façon de plus en plus subsidiaire vers l'adolescence, le face-à-face avec l'aliment au cours du développement est éminemment social. Si un certain nombre de prédispositions permettent le tri grossier du mangeable et de l'apprécié parmi les ressources alimentaires accessibles, la transmission au sein des familles affine et singularise ces catégories en fonction des besoins et des occasions. C'est dans ces contextes

* Auteur correspondant.

que, au cours des premières années, les enfants acquièrent une expertise dans les connaissances alimentaires [5] : ils identifient ce que leurs parents consomment, savent ce qu'eux-mêmes ou leurs proches apprécient ou rejettent, catégorisent les objets alimentaires en fonction de leurs propriétés sensorielles, du contexte de leur consommation, de leur valeur sociale ou symbolique. Face aux aliments comme au reste de leur monde perçu, ils deviennent de plus en plus analytiques tant sur le plan sensoriel que conceptuel. Dès 4 ans, ils sont en mesure de raisonner sur le pourquoi de l'acceptabilité-inacceptabilité des aliments, en alléguant des notions de propreté-contamination, de dangerosité, de bénéfice en termes de santé et de valeur énergétique ou psychologique, de congruence avec les habitudes, de connaissance des jugements des adultes [5, 6].

Le goût des aliments est le premier pilier du plaisir de manger : il incite à commencer à manger et règle la quantité et la périodicité de l'apport nutritionnel [7]. L'autre pilier du plaisir de l'aliment est la socialité de l'acte de manger. Le creuset familial est le lieu de l'enfance où le plaisir à manger est mis en œuvre dans un équilibre normé entre expression de la satisfaction individuelle et jouissance partagée. De cet apprentissage familial, le plaisir à manger de l'enfant se généralise progressivement vers d'autres lieux de socialité alimentaire (autre famille, école, cantines, fastfood, lieux de vacances) où d'autres influences impriment leur marque sur les préférences en construction.

3. L'enfant mangeur captif de ses sens

Le plaisir du goût prédomine tout au long de la vie dans l'expérience alimentaire humaine. Chez l'enfant, il est orchestré par des prédispositions héritées d'une histoire évolutive dont le fil s'est déroulé sur fond de ressources alimentaires rares et incertaines. Ces prédispositions déterminent, d'une part, l'attraction pour le sucré et le gras et, d'autre part, l'aversion pour l'amer, l'irritant, l'astringent et, dans une moindre mesure, l'acide. Salutaires au long d'une histoire naturelle où sucré et gras signalaient d'imprévisibles ressources énergétiques, la situation a changé dans nombre de sociétés actuelles où l'abondance alimentaire s'est pérennisée. Ces prédispositions sensorielles risquent alors de capter le choix préférentiel des aliments les plus énergétiques (glucides, lipides) au détriment de ceux, moins agréables et moins caloriques, qui apportent d'autres nutriments essentiels à la santé (glucides lents, fibres, antioxydants, vitamines, minéraux, etc.). On s'interroge actuellement sur l'impact de ces prédispositions dans l'établissement de biais alimentaires durables au cours des années formatives des préférences individuelles.

Ces biais alimentaires contribueraient à la prévalence accrue du surpoids et de l'obésité infantiles, et à d'autres syndromes métaboliques dans toutes les sociétés urbaines commercialement

organisées. Si les enfants en surpoids sont plus à risque de surpoids à l'âge adulte, si les adultes en surpoids/obèses ingèrent plus d'aliments denses en énergie, et si les préférences précoces sont conservées à l'âge adulte, on peut logiquement en déduire que l'obésité s'enracine dans les préférences infantiles pour les aliments énergétiques, sucré, gras, sucré-gras ou salé-gras [8]. Cela conforte l'hypothèse d'une **programmation** des préférences alimentaires par des apprentissages initiaux qui vont dans le sens des prédispositions innées. Le fait de « sur-manger » (*overeating*) précocement des aliments sucré-gras, donc à fort potentiel calorique, relèverait ainsi de mécanismes comparables à l'addiction [9]. Ce phénomène addictif serait engagé à long terme par la surexposition précoce à des aliments sucré-gras qui enfermerait l'enfant dans son système de préférences innées. L'accessibilité ubiquitaire et peu onéreuse à des aliments sucré-salé/gras et à des boissons sucrées peut ensuite faire son œuvre métabolique, en synergie avec l'accroissement de l'inactivité corporelle, la possibilité d'une consommation constante, et des besoins alimentaires suscités par une communication commerciale redoutablement efficace [10].

Références

1. Schaal B, Hummel T, Soussignan R. Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications. *Clin Perinatol* 2004;31:261-85.
2. Schaal B. From amnion to colostrum to milk: Odour bridging in early developmental transitions. In B Hopkins, S Johnson eds. *Prenatal Development of Postnatal Functions*. Westport, CT: Praeger 2005 p. 52-102.
3. Brill B, Hombessa-Nkounkou E, Bouville JF, et al. From milk to adult diet: a comparative study on the socialization of food. *Food Foodways* 2001;9:155-86.
4. Maier A, Blossfeld I, Leathwo P. L'expérience précoce de la variété sensorielle et ses conséquences sur l'alimentation future. In B Schaal, R Soussignan eds. *L'enfant face aux aliments*. *Enfance* 2008;3:231-40.
5. Guérin H, Thibaut JP. Le développement des représentations sur les aliments chez l'enfant de 4 à 12 ans. In: B Schaal, R Soussignan eds. *L'enfant face aux aliments*. *Enfance* 2008;3:251-60.
6. Rozin P, Hammer L, Oster H, et al. The child's conception of food: differentiation of categories of rejected substances in the 1.4 to 5 year age range. *Appetite* 1986;7:141-51.
7. Holley A. *Le cerveau gourmand*. Paris : Odile Jacob, 2007.
8. de Graaf C. The development of sensory preferences in children in relation to food intake and obesity. In B Schaal, R Soussignan eds. *L'enfant face aux aliments*. *Enfance* 2008;3:281-8.
9. Blass EM (Ed.). *Obesity: causes, mechanisms, prevention and treatment*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 2008.
10. De la Ville I, Tartas V. Transformer la participation de l'enfant aux activités de consommation alimentaire. In B Schaal, R Soussignan eds. *L'enfant face aux aliments*. *Enfance* 2008;3:299-307.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Alimentation, Obésité, Développement

Psychopathologie des comportements alimentaires de l'enfant

Psychopathology of children food behaviors

C. Jousselme

Professeur de Psychiatrie de l'Adolescent et de l'Enfant, Paris-Sud, Chef de Service, Fondation Vallée
 7, rue Benserade 94250 Gentilly, INSERM U669, France

La problématique du « manger juste » est celle de notre temps : l'augmentation préoccupante de l'obésité infantile d'un côté, et des anorexies mentales de l'adolescence de l'autre, laisse parents et professionnels à la fois perplexes et inquiets. Les discours médiatiques paradoxaux et souvent caricaturaux (prônant le « tout bio », le calcul obsessionnel des calories, en même temps que la publicité vente des produits « légers » qui s'avèrent souvent plus caloriques que les autres...) ne les aident pas non plus à trouver un juste milieu dans l'éducation alimentaire des enfants. Il devient donc de plus en plus fondamental que les professionnels de la santé de l'enfant puissent faire référence à des repères clairs et précis concernant la place que tient le lien à la nourriture dans le développement de l'enfant, afin de mieux conseiller les parents et d'accompagner les enfants dans notre culture parfois extrémiste et souvent simplificatrice.

1. Le très jeune enfant

Les premiers liens entre la mère et le bébé sont centrés par l'alimentation, puisque manger est vital pour le bébé, mais qu'il est, pour se nourrir, totalement dépendant de ses parents, particulièrement de sa mère quand celle-ci allaite. Dès la salle de travail, le bébé posé sur le ventre de sa mère, guidé par des schèmes génétiquement déterminés, cherche le sein et le tète avidement dès qu'il le trouve. Ceci gratifie sa mère qui trouve alors, souvent intuitivement, la meilleure position pour le sécuriser. Le bébé trouve dans cette adaptation quasi parfaite pour lui, juste ce qu'il lui faut pour se détendre et utiliser, de façon la plus efficace possible, ses capacités naissantes. Un cercle vertueux est né.

Mais se nourrir provoque un plaisir beaucoup plus complexe que celui qui reste lié à la simple satiété. En effet, cet instinct d'auto-conservation qui pousse le bébé à se nourrir, et ses parents à l'aider à le faire dans de bonnes conditions, sert de base à l'intégration d'un ensemble de plaisirs présents dans la relation mère/bébé lors de l'alimentation.

En effet, quand tout va bien, les parents s'émerveillent face à leur bébé car celui-ci leur donne accès, dès sa naissance, à un lien unique, celui de la filiation, de l'engendrement. Ils lui transmettent régulièrement de multiples messages positifs par l'enveloppe sécurisante de leurs bras, par leurs regards, la douceur du son de

leurs voix (on sait par exemple, que les mères prennent une voix plus aiguë quand elles s'adressent à leur bébé, ce qui correspond au mieux à ses capacités d'écoute). A travers ces interactions déclenchées par la fragilité du bébé, sa dépendance, et son regard traduisant son attente, les parents font vivre au bébé qu'il est vraiment celui qu'ils attendaient.

Lors de la tétée ou du biberon, ce type de relation atteint son acmé. En effet, dans le miroir des yeux maternels, le bébé se voit, mais il renvoie également à sa mère, à travers son regard de contentement, l'image d'un bébé satisfait par elle, ce qui la rend davantage mère. Lors de l'allaitement, l'expérience est encore démultipliée par les sensations physiques ressenties par la maman, qui peuvent lui rappeler certains moments de la grossesse. Dans ces premiers moments de vie, cette **sollicitude maternelle primaire** [1] qui permet à la maman de s'adapter au mieux et de façon quasi instantanée aux besoins de son enfant, donne à celui-ci une sécurité de base, fondamentale pour toute sa vie. En effet, il fait peu à peu le lien entre la satiété, le plaisir gustatif et le fait que la nourriture lui apporte d'autres expériences de plaisirs partagés dans la relation, expériences liées aux sensations corporelles diverses engrangées au moment du nourrissage (portage, chaleur, sons etc.). Du coup, peu à peu, l'enfant peut déclencher lui-même des moments « **d'hallucination du plaisir** » en tétant seul sa main, son doigt, ou même ses lèvres ou sa langue [2], ce qui le conduit à pouvoir se calmer un moment, en dehors même de l'apport de nourriture. Cette expérience est fondatrice des premières émergences de pensée chez le bébé : quand il vit la faim, celles-ci, lui font retrouver, réactiver les traces multisensorielles rattachées à ses satisfactions alimentaires passées, ce qui lui permet, grâce au plaisir qu'il ressent, de faire baisser la tension interne du manque. Bien entendu, les parents doivent intervenir assez vite pour le satisfaire secondairement, une fois la pensée devenue inefficace du fait de sa trop grande faim.

1.1. Le stade oral

Le stade oral du nourrisson [3] s'organise, dans les premiers mois de la vie, autour d'une relation « duelle » mère / enfant. Le père existe dans les pensées de la mère, à chaque moment, mais quand elle interagit avec son bébé, notamment quand elle le nourrit, le bébé est encore incapable de faire référence à ce tiers extérieur dans la réalité.

La véritable « éponge à plaisir » qu'est le bébé (Freud parlait de « pervers polymorphe ») engrange le maximum de bonnes choses

* Auteur correspondant.
 e-mail : catherine.jousselme@voila.fr

dans les moments d'interaction avec l'autre, à la fois dans la réalité (le bon lait) et aussi plus symboliquement, grâce à tout le positif que sa mère lui renvoie de lui (par son regard à elle et plus indirectement, par le biais de ses pensées positives attachées au père). Pour Freud, le plaisir du bébé reste centré corporellement par la zone orale, c'est-à-dire la bouche, zone qu'il va peu à peu explorer en dehors même des expériences d'alimentation. Dès le ventre maternel, il tète, puis il s'approprie le sein ou le biberon, cherche à les contrôler, à les maîtriser par cet orifice dont il devient le chef d'orchestre. Alors, il cherche à reproduire les sensations agréables entre les tétées. Quand, par hasard la première fois, il suce son pouce, se déclenchent en lui des vécus intéressants : à la fois, il sent des sensations agréables dans sa bouche, mais il en ressent aussi dans une autre partie de son corps dont il n'a pas encore conscience qu'elle est sienne (son pouce). Ainsi, peu à peu les expériences sensorielles et affectives s'articulent, permettant à l'enfant d'avancer dans la connaissance de son corps puis dans celle du monde (il tètera plus tard son doudou). Il faut à l'enfant beaucoup de liberté, donc de sûreté en lui, pour se lancer progressivement dans cette découverte qui pourrait l'angoisser s'il ne disposait pas de repères fiables auxquels comparer ce qu'il ressent nouvellement : **ce qu'il a vécu avec ses parents lors des premiers échanges centrés par l'alimentation représente pour lui de véritables bases de ressentis auxquelles il peut faire référence en cas d'inquiétude** [4].

1.2. La mère suffisamment bonne

Peu à peu, le bébé grandit et sa mère prend conscience qu'il a des ressources personnelles lui permettant à elle de prendre un peu de distance. Elle devient alors une « **mère suffisamment bonne** » [1], redevenue femme, réinvestissant le monde extérieur en dehors de son bébé qui reste son centre d'intérêt principal, mais qui ne l'empêche plus d'avoir d'autres préoccupations que lui (sa vie sexuelle, ses amis, etc.). La mère introduit alors progressivement des frustrations dont la nature et la durée sont adaptées aux possibilités du bébé. Ce comportement est assez inconscient, peu mentalisé, quasi « automatique », mais aussi lié aux sollicitations extérieures que la mère entend à nouveau et qui se font plus pressantes (désir sexuel de son compagnon, reprise de travail, invitations des amis etc.). Ainsi, le bébé découvre des limites, apprend à se contenir, à penser pour lui-même et à se ressourcer en lui-même, tout en sachant se faire entendre quand il est démuni, en manque, dépassé par un besoin qu'il ne peut satisfaire seul.

Dans cette période, il devient de mois en mois plus alerte, il découvre son corps et utilise toutes les possibilités de plaisir que celui-ci peut lui procurer. Il sait davantage moduler ses désirs et ses cris, ses appels se différencient de mieux en mieux.

Sur le plan alimentaire, les parents régulent davantage le temps de nourrissage en ne donnant plus accès au sein ou au biberon à volonté.

Ainsi, dans l'alimentation comme dans le reste de sa vie, le bébé apprend que le principe de plaisir ne peut être son mode de fonctionnement permanent, et qu'il lui faut accepter un certain principe de réalité, lié à l'imperfection foncière des hommes et du monde. Cette douloureuse prise de conscience représente une base essentielle qui lui sera très utile dans ses expériences de socialisation future.

1.3. Les premières dents

Toujours au cours du stade oral, les dents du bébé apparaissent. Il apprend alors, de façon plus ou moins précoce (entre 4 et 6 mois),

qu'il peut détruire, changer la consistance des aliments qui se diversifient au même moment pour lui. Il fait l'expérience d'une activité, là où, mis à part ses efforts de succion, il était beaucoup plus passif. Quand il tète encore, cela peut provoquer de difficiles moments entre sa mère et lui, voire faire stopper l'allaitement.

Parallèlement, à partir de 6 mois, ses capacités motrices se développent dans de multiples domaines : il commence à tenir assis, se redresse, puis tente de marcher à quatre pattes, et prend les objets de façon de plus en plus fine. Il peut dès lors s'éloigner un peu plus de sa mère, pour faire son expérience du monde et découvrir des plaisirs qu'elle pourra partager avec lui, secondairement.

C'est généralement la période durant laquelle il s'approprie vraiment un **objet transitionnel** (doudou), qu'il ne manque pas de sucer, mâcher, mordiller, aussi bien pour retrouver les sensations agréables des anciennes tétées, que pour tester ses nouvelles capacités de maîtrise, se l'approprier et retrouver en le reniflant l'odeur de son propre corps mêlée à celle du corps de sa mère. Ainsi, cet objet, mastiqué, transformé, attaqué, câliné, lui permettra de mieux s'endormir, de mieux de séparer, et deviendra, quand il est un nounours ou une poupée, un objet de jeu secondaire (auquel il ne manquera pas de faire partager des scènes de dînette).

Ainsi, les premiers mois de la vie de l'enfant sont centrés :

– **par ses expériences d'ingestion de nourriture parallèles à celles d'introjection de plaisirs relationnels liés, dans un premier temps, aux situations d'alimentation ;**

– **par la découverte et l'approvisionnement de son corps.**

Ces premiers acquis sont essentiels pour construire un bon investissement de lui-même (narcissisme primaire) et développer positivement son engagement relationnel.

2. L'éducation alimentaire

2.1. Le stade anal

Autour de 18 mois/2 ans, le bébé a déjà beaucoup progressé : il marche, commence à dire ses premiers mots, sait différer ses envies alimentaires. Il aborde alors un stade compliqué au cours duquel il va devoir se soumettre à de nouveaux désirs de ses parents (aller au pot). C'est bien sûr seulement quand il est capable de contrôler ses sphincters que ses parents lui demandent de gérer lui-même sa propreté, en enlevant ses couches, et en lui proposant le pot. Ce changement de cap est bien plus important qu'il n'y paraît, car en même temps que cette nouvelle demande, les parents introduisent un nouvel axe relationnel : **il faut que leur enfant se soumettre à leur demande alors qu'elle ne correspond pas du tout à son besoin ou à ses envies.**

Pour avancer, l'enfant a besoin d'être gratifié : pour dépasser une opposition liée à ses difficultés multiples (contrôler son corps, accepter de faire sien un désir qui ne l'est pas), il doit se sentir heureux d'être grand en voyant ses parents satisfaits et heureux de le voir grandir. Il peut ainsi se soumettre sans se sentir contraint ni humilié. Cette période est aussi une étape difficile de l'éducation alimentaire. L'alimentation se diversifie, l'enfant commence à vouloir manger seul et il doit s'approprier toutes les « convenances » de la table, des repas partagés, en même temps que l'agilité dans l'utilisation des couverts. Enfin, il doit également goûter de tout, et accepter ce que ses parents lui donnent, même certains aliments ne correspondant pas à ses goûts (qui vont à cet âge plutôt vers le sucré). Les morceaux deviennent aussi plus gros, et il doit mâcher de plus en plus, des consistances différentes, voire difficiles pour lui à mastiquer (comme la viande).

Sur le plan du langage, l'enfant se manifeste aussi nouvellement : le « NON » qui intervient à la même période, vient signifier qu'il cherche à devenir sujet, à s'opposer aux adultes ou à mimer leurs interdictions (ce qui lui permet de les intégrer mieux), tout en acceptant globalement leurs demandes (il peut même les jouer en reprenant le rôle parental avec ses nounours ou ses poupées).

Au cours de ce stade anal, l'enfant se confronte donc de nouveau, mais de façon plus forte, au principe de la réalité : il faut que ses parents lui donnent beaucoup d'amour pour lui montrer que grandir n'est pas impossible, n'est pas désagréable mais représente, au contraire une source nouvelle de plaisirs à découvrir.

Durant cette période, les parents doivent être tenaces et maintenir le cap dans les inévitables périodes d'opposition, que traverse l'enfant notamment sur le plan alimentaire.

2.2. Un juste équilibre

La manière de transmettre l'éducation alimentaire dépend du style et du caractère de chaque parent, de son histoire et du lien qu'il entretient lui-même avec la nourriture. Chacun transmet sa « Madeleine de Proust » à son enfant à travers les plats qu'il confectionne, les aliments qui l'aident à se reconforter lui-même quand il est fatigué ou triste. Chaque parent donne à la nourriture une place singulière, héritière de toute son histoire, et aussi de celle qu'il a eu avec son enfant : elle peut être une source de plaisir régulé, interdit ou sans limite ; un outil de convivialité ou de consommation en solitaire ; une source de vitalité qu'il faut donner en surplus pour être certain que l'enfant ira bien (souvent quand il a été malade précocement) etc. C'est pourquoi, en consultation, il apparaît important de questionner les parents sur leurs choix alimentaires, quand les enfants présentent eux même des problématiques négatives à ce sujet [4].

Pour placer la nourriture à sa juste place dans la vie, l'enfant a besoin de sentir qu'un équilibre est possible. Manger un bonbon n'est pas un crime : en manger une boîte, est sans doute plus nocif, car cela dévalorise l'acte, ne donne pas forcément plus de goût aux choses, et tient plus du remplissage que d'une vraie dégustation. Aucun aliment ne doit être diabolisé, mais au contraire, il est important de montrer aux enfants que chaque aliment a son intérêt, son importance, sur le plan de la santé comme sur le plan du goût. Bien sûr, chacun a des goûts différents, et il est intéressant de cuisiner ensemble, pour justement apprendre à manier les mélanges, les épices, et partager ensuite à table les plats qu'on a confectionnés. L'alimentation devient ainsi un acte de convivialité, d'amour, d'amitié, et aussi de créativité, tout en restant en lien avec l'histoire de chacun : en effet, transmettre les recettes de son enfance, inscrire l'enfant dans la famille, sans doute plus que beaucoup d'autres actes.

Par contre, rien n'est plus négatif que de placer l'enfant sous une surveillance alimentaire de tous les instants, par crainte qu'il ne devienne obèse. Beaucoup d'enfants dans cette situation se sentent coupables de façon permanente et peuvent se mettre à grignoter en cachette, ce qui accentue encore leur culpabilité. Le cercle vicieux des conduites boulimiques peut ensuite s'enclencher bien vite, pour peu que l'enfant ait à traverser des moments de vie difficiles (maladie, divorce, échec scolaire, rivalité fraternelle etc.). Parfois, au contraire, il rentre dans une véritable obsessionnalisation de son alimentation, vérifiant les calories, son poids, ce qui peut également l'amener à déraiper à l'adolescence vers des conduites anorexiques.

Il faut donc raison garder : c'est sans doute plus dans le partage du plaisir alimentaire que se construit l'équilibre alimentaire futur de l'enfant, que dans la mécanisation de ses choix, ou la restriction permanente de ses rations et des types d'aliments qu'il consomme.

3. Conclusion

Dans notre société du trop, l'alimentation occupe souvent une place très paradoxale : il faudrait pour se satisfaire, pouvoir manger plus, avec plus de goût, mais grossir moins... Nous disposons d'un nombre exponentiel de produits alimentaires de moins en moins liés à notre histoire et à une cuisine fabriquée en famille ; les produits « légers », présentés comme pouvant être consommés sans limite, sont mis en avant, alors même que leurs qualités nutritionnelles sont souvent moins bonnes que d'autres produits consommés avec modération ; l'image de la minceur est omniprésente, déniaçant souvent les différences liées à l'âge ou au type de morphologie propre à chacun.

Dans ce monde hypocrite, l'enfant est sûrement en danger sur un plan alimentaire s'il n'a pas des parents qui gardent un certain bon sens, et lui donnent l'envie de mettre la nourriture à sa juste place, celle du plaisir, de la convivialité, et de la santé.

Références

1. Winnicott DW. L'enfant et sa famille. Petite bibliothèque Payot, Paris, 1984.
2. Klein M. L'amour et la haine. Petite bibliothèque Payot, Paris, 1984
3. Freud S. Trois essais sur la théorie de la sexualité. Collection « Idées », Gallimard, Paris, 1980.
4. Jousset C, Delahaie P. Comment l'aider à manger juste, Milan, Paris, 2008.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Mucoviscidose, Dépistage néonatal, Trypsine immunoréactive

Questions soulevées et réponses apportées depuis la généralisation du dépistage néonatal de la mucoviscidose en France

Questions raised and answers provided since the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program was initiated

M. Roussey^{1,2*}, À. Munck^{1,3}

¹Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), 38, rue Cauchy, 75015 Paris, France

²CRCM pédiatrique Hôpital Sud, 16, bd de Bulgarie, 35203 Rennes. Université Rennes I, France

³CRCM pédiatrique CHU Robert-Debré, AP-HP, Paris, France

Bien qu'il puisse encore faire controverse [1], les bénéfices apportés par le dépistage néonatal (DNN) de la mucoviscidose semblent définitivement l'emporter sur ses inconvénients [2-4]. Il s'impose progressivement dans de nombreux pays, à l'image des États-Unis qui suivent les recommandations du CDC en 2004 [5] (tous les états en 2009), du Canada (trois états) et de l'Europe (Autriche, Royaume-Uni, Russie et des initiatives régionales en Italie, Espagne, Belgique, Pays-Bas, Allemagne...).

La généralisation du DNN sur l'ensemble de la France s'est faite en 2002 et s'est accompagnée de recommandations de suivi de l'enfant dépisté dans des centres de soins que les autorités de santé ont officialisés et dénommés Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM). Une évaluation de ce dépistage a été effectuée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008, disponible sur son site internet en 2009 (Recommandations en Santé Publique. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après cinq ans de fonctionnement. www.has-sante.fr). On y trouve une revue quasi-exhaustive de la littérature avec les bénéfices et les inconvénients du DNN et les différents programmes dans le monde, si bien que nous n'aborderons pas ces thèmes. De même nous ne reprendrons pas l'organisation du dépistage mise en place par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) qui a déjà été décrite dans cette même revue en 2008 [6]. Nous approfondirons les questions qui se sont posées depuis la généralisation du DNN et les réponses apportées afin d'en améliorer encore l'efficacité.

1. Résultats du dépistage 2002-2007

La stratégie du DNN en France repose sur le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) à 3 jours de vie (J3) associé à la recherche – sur le même échantillon de sang séché – des mutations les plus fréquentes du gène CFTR (Kit Elucigen CF30 Orchid ARMS PCR amplification) pour les spécimens ayant une TIR supérieure au seuil. En présence de mutations identifiées, la famille est convoquée directement au CRCM pour un test de la sueur (TS). L'absence de mutation identifiée ou de consentement parental conduit à un nouveau dosage de TIR vers J21, et lors de valeur supérieure au seuil, la famille est convoquée au CRCM pour un TS.

Parmi les 4 329 571 nouveau-nés recensés entre 2002 et le 31 décembre 2007, 0,63 % ont eu un dosage de TIR élevé et la recherche des principales mutations du gène CFTR a été réalisée pour 98 % d'entre-eux. Deux mutations ont été d'emblée retrouvées pour 739 nouveau-nés ; 2230 nouveau-nés avaient 1 mutation d'emblée mais seuls 224 ont une mucoviscidose avec un test de la sueur positif (≥ 60 mmol/l) et/ou intermédiaire (30-59 mmol/l) [7] avec une deuxième mutation identifiée par un « screening » exhaustif du gène. Sur les 23 365 nouveau-nés avec une TIR élevée et 0 mutation du kit de dépistage, en suivant l'organigramme, 11 771 ont eu un contrôle de TIR à J21, 1322 ont été convoqués pour un test de la sueur en raison d'une TIR J21 au-dessus du seuil et seuls 24 enfants ont une mucoviscidose. Au total ce sont 987 nouveau-nés atteints de mucoviscidose qui ont été dépistés avec un âge médian de prise en charge dans les CRCM de 35 [29-47] jours, 54 % étaient déjà symptomatiques (digestif : 69 %, hypotrophie : 44 %, respiratoire : 24 %). L'incidence est de 1 pour 4387 nouveau-nés, avec des variations régionales importantes : de 1 pour 2460 à l'île de La Réunion à 1 pour 6760 en Midi-Pyrénées.

* Auteur correspondant.
 e-mail : michel.roussey@chu-rennes.fr

2. La question du nombre de faux-positifs et les changements de seuil de la TIR

Afin de limiter le nombre de faux positifs adressés dans les CRCM, plusieurs changements de seuil de TIR sont intervenus [8]. Jusqu'en mars 2003 les seuils de TIR J3 et J21 étaient respectivement fixés à 60 et 30 µg/L. Puis jusqu'en septembre 2004, les seuils respectifs ont été relevés à 65 et 40 µg/L. Enfin depuis octobre 2004, seuls les enfants ayant une TIR J3 \geq 100 µg/L et 0 mutation sont reconvoqués pour un contrôle de TIR J21 faisant passer le pourcentage de contrôles de 0,67 à 0,12 et le nombre d'enfants convoqués par un CRCM pour la réalisation d'un TS de 0,14 % à 0,01 %. Cette procédure était d'autant plus justifiée que seules 2 mucoviscidoses (l'une avec un iléus méconial, l'autre étant un diagnostic prénatal) ont été repérées lorsqu'aucune mutation n'était présente dans le kit de dépistage avec un taux initial de TIR inférieur à 100 µg/L. Par ailleurs à titre indicatif, pour les nouveau-nés convoqués pour un TS avec 1 mutation du kit CF30, le risque d'avoir une mucoviscidose était de 1 pour 3 enfants si la TIR J3 était \geq 100 µg/L, alors qu'il est de 1 pour 22 lorsqu'elle est au-dessous de ce seuil.

3. La question de la gestion du stress parental en cas de faux positif

Les modifications des valeurs seuils de TIR et de l'organigramme ont non seulement désencombré les CRCM pour des TS inutiles mais surtout ont diminué le nombre de familles convoquées et angoissées à tort. Cet impact psychologique est en fait heureusement limité, même à long terme, dès lors que l'enfant est convoqué pour un TS le jour même ou dans les 24 heures maximales suivant l'appel téléphonique du CRCM à la famille [9]. Il faut donc savoir différer cet appel afin d'être en capacité de réaliser très vite ce TS.

4. La question des faux négatifs du dépistage

Les changements de seuil de TIR et de l'organigramme n'ont pas augmenté significativement le nombre de faux négatifs [8]. On savait dès le début du programme qu'il pouvait exister des faux négatifs, même en couplant « TIR et étude du gène », et les seuils de TIR ont été choisis pour avoir un pourcentage inférieur à 5%. Il est donc capital de connaître ces faux négatifs afin d'évaluer correctement la pertinence du programme de DNN.

Les patients diagnostiqués en dehors du DNN sont donc repérés par un questionnaire annuel adressé par l'AFDPHE à tous les CRCM. Ainsi ont été identifiés 32 autres malades nés jusqu'au 31 décembre 2006 (délai nécessaire puisque l'âge médian au moment du diagnostic est de 10 mois [4,8-13]) et diagnostiqués sur des symptômes cliniques, soit 3,7 %. Parmi ces cas, 3 étaient liés à des erreurs humaines de lecture du résultat de la TIR, ce qui a été corrigé grâce à une gestion informatique des résultats ; 29 avaient une TIR J3 inférieure au seuil (seulement 4 cas directement liés aux changements de seuil).

À ces 32 cas, il convient de rajouter 15 patients ayant eu un iléus méconial (pour lesquels la TIR J3 était en dessous du seuil, comme cela est classiquement décrit), et 3 cas familiaux. L'incidence globale de la maladie est de ce fait de 1 pour 4 040 naissances.

5. La question des hétérozygotes et du consentement parental à l'étude du gène CFTR

La finalité du DNN est de repérer les nouveau-nés atteints de mucoviscidose : afin d'améliorer la sensibilité de la TIR, une étude du gène CFTR a été rapidement couplée dans la majorité des programmes de DNN de la mucoviscidose en utilisant des kits adaptés aux populations concernées. Inévitablement on repère des nouveau-nés hétérozygotes porteurs sains qui ont tendance à élever leur TIR, mais pas de façon exhaustive : ce n'est donc pas un dépistage d'hétérozygotes [10]. Augmenter le nombre de mutations permet d'améliorer la sensibilité du protocole mais en contre partie on repère plus d'hétérozygotes sains. Le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) dans son avis N° 87 « Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose) » paru en 2007 et disponible sur son site internet www.ccne-ethique.fr, a signifié que cette recherche du gène était certes nécessaire mais qu'il ne fallait pas révéler le statut d'hétérozygote du nouveau-né aux parents. Il a indiqué par ailleurs que l'obtention du consentement des parents pour la réalisation de cette étude n'était pas obtenue correctement puisqu'on ne précisait pas aux parents qu'on pouvait révéler un statut d'hétérozygote pour leur enfant.

Si les parents signent bien au préalable un consentement écrit au dos du carton de prélèvement autorisant la recherche des principales mutations du gène CFTR en cas de dosage élevé de TIR, en théorie après avoir lu les documents explicatifs de l'AFDPHE, « 3 jours, l'âge du dépistage » et « Dépister des bébés en bonne santé », et après avoir reçu les explications du préleveur (sage-femme, puéricultrice) ou du pédiatre de maternité, il est vrai que la possibilité de la révélation d'une hétérozygotie n'est pas abordée. Il s'agit d'un message long à expliquer, difficile à comprendre d'autant que le test n'est pas un dépistage des hétérozygotes mais bien des malades. Enfin il nous paraît impossible de cacher le résultat aux parents d'autant qu'il leur donne une indication précise quant à leur risque 30 fois supérieur à celui de la population générale d'avoir un enfant atteint pour une prochaine grossesse [10]. Les nouveaux décrets de la loi de bioéthique actuellement à l'étude devraient mettre en exergue la spécificité du DNN car il s'agit d'un dépistage de masse et la délivrance d'une information éclairée est plus difficile à garantir.

L'utilisation de tests génétiques en dépistage de masse pose donc problème et ce quelle que soit la maladie. C'est pourquoi la HAS et le CCNE préconisent pour la mucoviscidose de les remplacer par un deuxième marqueur biochimique, la *pancreatitis associated protein* (PAP), mais il faut encore attendre sa validation en France et par des équipes étrangères [6].

6. La question du choix des mutations contenues dans le kit actuel de DNN

La recherche des principales mutations du gène CFTR reste de toute façon d'actualité et le kit CF30 actuel est satisfaisant puisqu'il repère 86,2 % des mutations sur l'ensemble des allèles : toutes les régions sont au-delà de 80 % à l'exception de deux (PACA, Limousin). La mutation la plus fréquente, F508del, est retrouvée en 1 exemplaire chez 85 % des patients et à l'état homozygote

chez 41 % d'entre-eux. Le « screening » exhaustif du gène a permis d'identifier 98,9 % des 1974 allèles (pour 987 patients) avec seulement 22 allèles en cours d'identification pour 19 patients. Cela permettra peut-être de modifier la composition du kit pour être encore plus performant [11].

7. La question des formes frontières révélées par le DNN

Des difficultés diagnostiques et pronostiques apparaissent lorsqu'il est mis en évidence une mutation dite modérée *a priori* dominante par rapport à une mutation classique de la maladie. La mutation modérée peut appartenir au kit CF30 ou être découverte lors de l'étude exhaustive du gène qui complète un TS intermédiaire après découverte d'une mutation du Kit CF30 ou sur une hypertrypsiniémie persistante. Cette situation n'est pas rare puisqu'elle concerne près de 15 % des DNN positifs : c'est la mutation R117H, contenue dans le Kit CF30 qui est la plus souvent en cause posant la question de son maintien dans ce kit [6].

Le suivi de ces enfants montre globalement qu'ils évoluent favorablement, mais plusieurs observations avec ces mêmes mutations modérées sont rapportées dans la littérature avec des évolutions classiques de mucoviscidose [6,12], rendant ainsi difficile un pronostic *a priori*. Cette incertitude peut entraîner chez les parents incompréhension et anxiété d'autant que les avis pris auprès des différentes équipes peuvent diverger. Un consensus européen vient d'être publié pour essayer d'harmoniser la prise en charge de ces patients [13].

8. Conclusion

Le DNN de la mucoviscidose est possible sur l'ensemble d'un pays mais nécessite une organisation rigoureuse de tous les intervenants à partir des maternités jusqu'aux CRCM. L'analyse centralisée des résultats par l'AFDPHE permet d'adapter l'organigramme en vue d'améliorer l'efficacité de ce dépistage : limitation des nombres de nouveau-nés suspects et de faux positifs sans majoration du nombre de faux négatifs. La très bonne collaboration entre les dépisteurs, l'AFDPHE, et les soignants dans les CRCM, permet de répondre au mieux aux questions induites par le DNN telles que la gestion du stress parental des faux positifs, celle des hétérozygotes sains et celle des patients ayant une forme frontière.

9. Remerciements

Nous remercions les maternités, les laboratoires de biologie, les associations régionales, les médecins des CRCM qui participent à toutes les étapes du DNN de la mucoviscidose. Remerciements à Elise Houssin, technicienne d'études cliniques à l'AFDPHE.

Références

1. Rosenthal M. Newborn screening for cystic fibrosis: the motion against – voices in the wilderness. *Pediatr Resp Rev* 2008;9:295-300.
2. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008;93:7-10.
3. McKay K, Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis offers an advantage over symptomatic diagnosis for the long term benefit of patients: the motion for. *Pediatr Resp Rev* 2008;9:290-4.
4. Farrell PM. Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? *J Cyst Fibros* 2008;7:262-5.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR* 2004;53:1-37.
6. Munck A, Roussey M. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose : stratégie et résultats nationaux. *Arch Pédiatr* 2008;15:51-56.
7. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, et al. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr* 2007;151:85-9.
8. Munck A, Dhont JL, Sahler C, et al. Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *J Pediatr* 2008;153:228-33.
9. Roussey M, Beucher J, Leray E, et al. Effect of false positive results in CF newborn screening on parental stress. *Pediatr Pulmonol* 2008;Suppl 31:450-1.
10. Roussey M. Réflexions à propos de l'avis n° 97. *Les Cahiers du CCNE* 2007;52:27-31.
11. Des Georges M, Girodon E, Audrezet M et al. CFTR mutation spectrum in 800 French cystic fibrosis (CF) screened newborns. *Pediatr Pulmonol* 2008;Suppl 31:405.
12. Roussey M, Le Bihannic A, Scotet V, et al. Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic problems with CFTR mild mutations. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:613. Epub 2007 Jul 1.
13. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, et al, on behalf of the European Cystic Fibrosis Society Neonatal Screening Working Group. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:71-8.



Mucoviscidose (1)

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Mucoviscidose, CFTR, Inflammation

Mucoviscidose, déséquilibre en acide gras, céramide et radeaux membranaires

Cystic fibrosis, fatty acid imbalance, ceramide and lipid rafts

M. Chanson

Département de pédiatrie, Laboratoire d'Investigation Clinique III, Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève, CP 14, 1211 Genève, Suisse

La chronicité de l'infection et de l'inflammation des voies respiratoires est la cause de la morbidité et de la mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose. La mucoviscidose résulte de mutations dans la séquence du gène codant pour le « *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* », ou CFTR. Dans la population caucasienne, 70% des patients pour cette maladie sont hétérozygotes pour la mutation F508del qui altère la conformation de la protéine CFTR et prévient sa localisation à la membrane des cellules épithéliales. Le CFTR fonctionne en tant que canal ionique chlorure ; il est généralement admis que le défaut de transport chlorure chez les patients F508del est associé à l'augmentation de la viscosité du mucus de surface, diminuant ainsi progressivement la clairance mucociliaire et favorisant l'infection par des pathogènes opportunistes comme le *Pseudomonas aeruginosa*. Cependant, le lien entre défaut génétique, l'infection et la neutrophilie dans les voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose demeure largement controversé.

Depuis les travaux en 1999 de Freedman et al. [1], il est reconnu que les patients atteints de mucoviscidose montrent un déséquilibre en acide gras insaturés caractérisé par une concentration élevée en acide arachidonique (AA) et une concentration diminuée en acide docosahexanoïque (DHA). Le rapport DHA/AA défavorable contribuerait aux manifestations cliniques de la mucoviscidose, le DHA étant une molécule dont le métabolisme aboutit à des molécules anti-inflammatoires (résolvines et protectines) alors que les métabolites de l'AA comme les prostaglandines (PG) et leucotriènes (LT) sont pro-inflammatoires. Plusieurs essais cliniques ayant pour but de corriger ce déséquilibre n'ont cependant pas amélioré les fonctions respiratoires des patients engagés dans l'étude. Plus récemment, un autre type de lipide membranaire de la famille des sphingolipides, le céramide, est au cœur de l'actualité.

Les céramides sont produites par la conversion de la sphingomyéline sous l'action de la sphingomyélinase (sMase) en réponse à différents stress ou à des médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF- α . Les céramides sont ensuite converties dans la membrane en céramide 1 phosphate (C1P) et en sphingosine 1 phosphate (S1P) par respectivement la céramide kinase, l'acide céramidase (aCMase) et la sphingosine kinase (fig. 1). En plus de leur rôle en tant que constituants de la membrane cellulaire, les

sphingolipides sont des messagers secondaires ; alors que la S1P contribue à la survie cellulaire et à la prolifération, les céramides et la C1P promeuvent l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire et la différenciation [2]. Les sphingolipides exercent leurs effets par une altération des propriétés physico-chimiques de la membrane cellulaire ou par interactions avec des cibles intracellulaires comme la phospholipase A2 (PLA2) ou le facteur de transcription nucléaire NF- κ B. Par exemple, les céramides sont essentielles à la formation de microdomaines, ou radeaux membranaires ; l'apoptose serait induite par un recrutement dans ces microdomaines de récepteurs comme le CD95/FAS. L'effet anti-apoptotique et pro-inflammatoire du S1P pourrait être expliqué par l'activation de la voie de transcription dépendante du NF- κ B.

Les radeaux membranaires sont des microdomaines lipidiques des membranes cellulaires enrichis en sphingolipides et cholestérol. Ces microdomaines permettent de regrouper des récepteurs, leurs protéines partenaires et des enzymes, facilitant ainsi leur interaction et la génération d'une réponse cellulaire spécifique (fig. 1). Ce mécanisme est particulièrement relevant dans le cas du TNF- α dont les effets (mort ou survie cellulaire) ne sont pas prédictibles selon le type de récepteur (TNFR1 ou TNFR2) exprimé à la surface des cellules. Ainsi, la mobilisation du TNFR1 dans les radeaux membranaires est nécessaire à la formation d'un

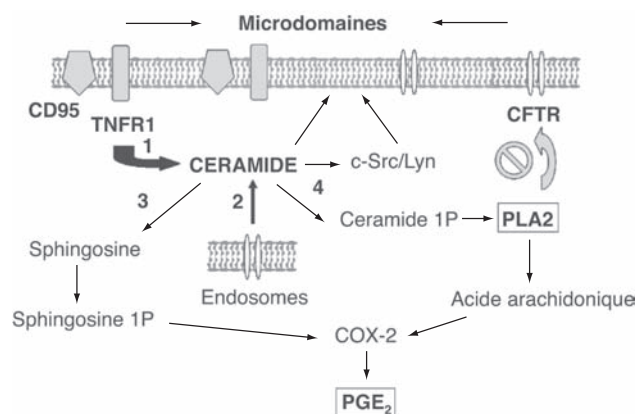


Figure 1. Voies de signalisation reliant les microdomaines aux céramides et à la PLA2. 1 et 2, sMase ; 3, aCMase ; 4, céramide kinase.

* Auteur correspondant.
 e-mail : Marc.Chanson@hcuge.ch

complexe de signalisation aboutissant à l'activation du NF- κ B et d'une réponse anti-apoptotique et pro-inflammatoire [3]. La génération de céramide favorise la fusion des microdomaines, formant de larges plateformes à la surface des cellules. Grassmé et al. ont montré l'implication de ces plateformes dans l'internalisation de *Pseudomonas aeruginosa* par les cellules épithéliales respiratoires, un processus qui semble également nécessiter une activité tyrosine kinase, et l'élimination du pathogène [4]. Les microdomaines joueraient un rôle prépondérant dans la mucoviscidose dans la mesure où le CFTR a été détecté dans les radeaux membranaires [4-6]. Finalement, plusieurs études ont montré que le taux de céramide est altéré chez des patients atteints de mucoviscidose et dans des modèles murins de la maladie. L'ensemble de ces données suggère l'existence d'un lien, au niveau des microdomaines, entre le CFTR, le taux de céramide et les mécanismes de défense contre *Pseudomonas aeruginosa*.

Une première étude par Guilbault et al. a montré que le taux plasmatique pour plusieurs espèces de céramide est diminué chez les patients mucoviscidosiques [7]. Un taux bas en céramide a également été détecté dans un modèle murin déficient en CFTR (KOCFTR), notamment dans le pancréas, l'iléon et les poumons. L'hypothèse formulée par ce groupe est qu'une diminution des céramides invaliderait la formation de plateformes lipidiques et la défense contre *Pseudomonas aeruginosa*. D'une manière intéressante, les auteurs rapportent qu'un traitement des souris KOCFTR avec le fenrétinide, une molécule utilisée contre de nombreux cancers, restaure le taux de céramide dans les organes affectés et améliore la résistance pulmonaire contre une infection par *Pseudomonas aeruginosa*. Plus récemment, ce même groupe montre une corrélation entre le rapport DHA/AA et le taux de céramide chez les patients atteints de mucoviscidose et la souris KOCFTR. Le traitement des souris KOCFTR par le fenrétinide normalisant les taux en AA, DHA et céramide, les auteurs proposent que cette molécule pourrait avoir un effet bénéfique sur l'infection des voies aériennes des patients [8]. En contradiction avec ces résultats, Teichgräber et al. rapportent au contraire une accumulation de céramide dans les voies aériennes de souris déficientes pour le CFTR, ainsi que dans des tissus (poumons et épithélium nasal) de patients atteints de mucoviscidose [9]. Le traitement des souris avec l'amitryptiline, une molécule diminuant les taux de céramide en favorisant la dégradation de la sMase, ou l'inactivation d'un allèle du gène codant pour cette enzyme, résulte en une amélioration de la susceptibilité des animaux à une infection par *Pseudomonas aeruginosa*. Le concept proposé par Teichgräber et al. est que l'activité du CFTR est importante au maintien du pH intra-vésiculaire. En absence de CFTR fonctionnel, les vésicules intracellulaires s'acidifient, affectant l'activité de la sMase et de l'aCMase (Fig. 1). Ce déséquilibre enzymatique résulte en une production élevée de céramide, qui en s'accumulant dans les cellules induit leur destruction, le relâchement dans les voies aériennes de leur ADN, favorisant ainsi la formation de bouchons et la susceptibilité à l'infection. En résumé, les observations du premier groupe indiquent que le mécanisme de défense constitué par la génération de céramide est altéré dans la mucoviscidose alors que le second groupe implique que son activation exagérée sensibilise le poumon à l'infection par *Pseudomonas aeruginosa*. Par contre, comment le fenrétinide – qui augmente les céramides – et l'amitryptiline – qui diminue les céramides – corrigent de manière quasi identique le phénotype des souris KOCFTR est une question sans réponse.

Parmi les explications possibles à ces résultats contradictoires, on peut noter les modèles animaux utilisés par les deux équipes, le manque de spécificité de la fenrétinide et de l'amitryptiline ou la méthode de détection des céramides. Dans les deux études, le point clé est que la normalisation des taux en acides gras et sphingolipides améliore la défense des cellules épithéliales respiratoires contre l'infection. Peut-être une conséquence commune à un déséquilibre en acides gras et céramide est à rechercher dans la mise en place par la cellule d'une réponse de défense inappropriée à un stress. Dans ce contexte, les radeaux membranaires et leur composition lipidique pourraient jouer un rôle important. En présence de certains pathogènes, de LPS ou de TNF- α , la sMase génère des céramides. Un défaut dans ce mécanisme préviendrait la formation de plateforme à la surface des cellules. Une accumulation de céramide en revanche déplacerait l'équilibre entre le cholestérol et les sphingolipides, altérant la structure même des microdomaines lipidiques. Finalement, le CFTR pourrait contribuer à l'édifice constituant le pont entre la surface cellulaire et la signalisation intracellulaire. Pier et al. ont proposé que le CFTR, dans les radeaux membranaires, agirait comme un récepteur aux pathogènes et contribuerait à leur internalisation par les cellules infectées [5]. Ce mécanisme impliquerait une nouvelle protéine, la « *major vault protein* » ou MVP, en tant qu'échafaudage dans l'organisation des microdomaines au site d'infection [10]. Par une approche génétique, la délétion des trois derniers acides aminés du CFTR supprimant ainsi son domaine de liaison PDZ et son interaction avec les protéines d'échafaudage, nous avons montré que le recrutement du CFTR dans les radeaux membranaires est essentiel à la mise en place de la signalisation intracellulaire stimulée par le TNF- α [6]. En effet, en absence de CFTR dans les microdomaines, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-8) et la protection contre des stimuli pro-apoptotiques (FASL) est fortement diminuée. Plus récemment, nous avons observé une corrélation inverse entre la présence de CFTR dans les microdomaines et la production d'eicosanoïdes – PGE₂ et LTB₄ – par les cellules épithéliales respiratoires, mettant ainsi en évidence l'importance de la PLA₂ dans ce mécanisme (Fig. 1).

Bien que les mécanismes moléculaires impliqués sont à élucider, ces données récentes soutiennent l'idée que le CFTR contribue à l'organisation des radeaux membranaires, et qu'en son absence, la cellule respiratoire se défendrait de manière inappropriée à un stress infectieux.

Références

1. Freedman SD, Katz MH, Parker EM, et al. A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in *cftr*(-/-) mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:13995-14000.
2. Uhlig S, Gulbins E. Sphingolipids in the Lungs. *Amer J Resp Crit Care Med* 2008;179:1100-14.
3. Muppidi JR, Tschopp J, Siegel RM. Life and death decisions: secondary complexes and lipid rafts in TNF receptor family signal transduction. *Immunity* 2004;21:461-5.
4. Grassmé H, Jendrossek V, Riehle A, et al. Host defense against *Pseudomonas aeruginosa* requires ceramide-rich membrane rafts. *Nat Med* 2003;9:322-30.
5. Kowalski MP, Pier GB. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to lipid rafts of epithelial cells is required for *Pseudomonas aeruginosa* induced cellular activation. *J Immunol* 2004;172:418-25.

6. Dudez T, Borot F, Huang S, et al. CFTR in lipid raft-TNFR₁ complex modulates gap junctional intercellular communication and IL-8 secretion. *Biochim. Biophys Acta* 2008;1783:779-88.
7. Guilbault C, De Sanctis JB, et al. Fenretinide corrects newly found ceramide deficiency in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008, 38, 47-6.
8. Guilbault C, Wojewodka G, Saeed Z, et al. Cystic fibrosis fatty acid imbalance is linked to ceramide deficiency and corrected by fenretinide. *Amer J Respir Cell Mol Biol* 2008 [Epub ahead of print].
9. Teichgräber V, Ulrich M, Endlich N, et al. Ceramide accumulation mediates inflammation, cell death and infection susceptibility in cystic fibrosis. *Nat Med* 2008;14:382-91.
10. Kowalski MP, Dubouix-Bourandy A, Bajmoczy M, et al. Host resistance to lung infection mediated by major vault protein in epithelial cells. *Science* 2007;317:130-2.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Mucoviscidose, Pancréas, Foie,
Voies biliaires, Intestin

Atteinte digestive de la mucoviscidose : Approche physiopathologique

Digestive expression of cystic fibrosis:
an approach based on physiopathology

J. Sarles

Hôpital d'Enfants de la Timone, 13005 Marseille, France

Le gène CFTR s'exprime au niveau de la plupart des épithéliums digestifs : glandes salivaires, entérocytes, épithélium biliaire et des ductules pancréatiques. Si l'atteinte digestive de la mucoviscidose contribue moins fortement que l'atteinte pulmonaire au pronostic vital de la maladie, elle joue toutefois un rôle majeur dans la gravité de certaines formes (iléus méconial, cirrhose...), elle potentialise la gravité de la maladie pulmonaire par le biais de la malnutrition dont elle est en grande partie responsable et surtout elle participe largement à la morbidité par toute une série de manifestations cliniques plus ou moins fréquentes et plus ou moins handicapantes. Après un bref rappel de l'expression clinique de la maladie digestive de la mucoviscidose, nous passerons en revue ce qui est connu de ses mécanismes physiopathologiques et verrons les réponses thérapeutiques qui sont actuellement proposées.

1. Rappel des manifestations digestives cliniques de la mucoviscidose [1]

La mucoviscidose peut se révéler avant la naissance par des images échographiques anormalement denses du tube digestif ou dès la naissance par un iléus méconial ou une cholestase. Au-delà c'est souvent une diarrhée chronique responsable d'une mauvaise prise de poids, en grande partie liée à l'insuffisance pancréatique qui domine le tableau clinique. Plus rarement il peut exister une constipation plus caractérisée par la faible fréquence des selles que par leur consistance dure. Les douleurs abdominales sont fréquentes et leur mécanisme est complexe. Souvent chroniques elles sont liées aux conséquences de la maldigestion/malabsorption, à un équivalent méconial, à un reflux gastro-œsophagien. Parfois aiguës elles doivent faire rechercher une pancréatite aiguë chez les sujets suffisants pancréatiques, une lithiase biliaire, une invagination intestinale ou un volvulus, un syndrome d'obstruction intestinale distale. À ces manifestations, il faut ajouter la fréquence du prolapsus rectal, l'association peut-être fortuite à la maladie coeliaque ou à la maladie de Crohn et le risque plus élevé que dans la population générale de cancers digestifs. L'expression hépatique de la mucoviscidose peut aller de simples anomalies du bilan biologique hépatique à une cirrhose biliaire focale ou multilobulaire, avec son cortège de complications liées

à l'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire pouvant conduire à la transplantation hépatique, en passant par la stéatose hépatique. L'incidence de ces manifestations hépatobiliaires augmente avec l'allongement de la survie des patients.

2. Connaissances physiopathologiques [2]

Ces connaissances sont très parcellaires et reposent le plus souvent sur des études très limitées et non confirmées. Nous en présentons ici un survol en suivant le sens oral-aboral.

2.1. Tube digestif supérieur

Bien qu'il puisse exister des lésions des glandes salivaires rappelant celles du pancréas, la sécrétion d'amylase semble normale. Au niveau de l'œsophage, le reflux est fréquent, lié à la fois à des troubles de la motricité et à l'ouverture du cardia en rapport avec la distension thoracique. Dans l'estomac, le volume sécrétoire est diminué mais le pH pré- et post-prandial est normal. La sécrétion de pepsine est normale alors que celle de la lipase acide semble augmentée. Il existe souvent un reflux de liquide duodénal mais les nombreuses études sur le temps de vidange gastrique donnent des résultats très discordants.

2.2. Intestin

Du fait de l'anomalie de sécrétion de bicarbonates pancréatiques, le pH duodénal est abaissé surtout dans la phase post-prandiale, empêchant une activité optimale des extraits pancréatiques. Il ne redevient alcalin que dans le jéjunum, voire l'iléon. La muqueuse intestinale a une structure normale et l'activité disaccharidasique est également normale, permettant une absorption normale des glucides. Il existe par contre une diminution du transfert intra-entérocytaire des lipides par anomalie de ré-estérification des acides gras et défaut de synthèse des lipoprotéines Apo-A et Apo-B [3]. Il peut exister également une prolifération bactérienne intraluminaire exagérée contribuant à des phénomènes de maldigestion et de fermentation. Enfin, le temps de transit oro-caecal est augmenté.

2.3. Pancréas

Pour donner une insuffisance pancréatique fonctionnelle, mesurée par exemple par la stéatorrhée des 24 h, il faut que le pancréas exocrine ait perdu plus de 90 % de sa capacité sécrétoire. À la naissance, 60 % des nouveau-nés atteints de mucoviscidose sont

* Auteur correspondant.
e-mail : jacques.sarles@ap-hm.fr

déjà insuffisants pancréatiques. Ce chiffre augmente ensuite progressivement pour se stabiliser autour de 85 % vers l'âge de 8 ans. Le déficit de sécrétion est global atteignant toutes les enzymes mais également les sécrétions d'eau et de bicarbonates. L'atteinte pancréatique est la seule pour laquelle il existe une corrélation génotype-phénotype fiable. Ainsi, 95 à 98 % des individus porteurs de mutations des groupes I à III sont insuffisants pancréatiques alors que la quasi totalité des porteurs de mutations des groupes IV et V sont suffisants pancréatiques [4]. Ceci a une influence très nette sur le pronostic global de la maladie.

2.4. Foie et sécrétion biliaire [5]

CFTR s'exprime au pôle apical des cholangiocytes et de l'épithélium de la vésicule biliaire. Son défaut réduit la fluidité et l'alcalinité de la bile des patients atteints de mucoviscidose. On sait très peu de choses sur la composition de la bile. Les études de concentration en cholestérol ou en acides biliaires et de l'index lithogénique ont donné des résultats très discordants mais la lithiase biliaire est fréquente.

3. Conséquences thérapeutiques

La première thérapeutique à visée gastro-intestinale est représentée par les extraits pancréatiques (EP). On dispose aujourd'hui d'extraits d'origine porcine, gastroprotégés, dont l'efficacité clinique et sur l'absorption des graisses est largement démontrée. Ils ne dispensent toutefois pas, le plus souvent, d'avoir recours à des suppléments en vitamines liposolubles. Les allergies à ces EP sont très rares mais le risque biologique est incertain. Il faut savoir que les unités lipases qui indiquent le principe actif des différents produits commercialisés ne sont qu'une indication approximative de la véritable teneur en activité enzymatique de chaque gélule. Par ailleurs, on ne sait que très peu de choses sur le sort des EP dans l'intestin. Il semble que très peu soient libérés dans le duodénum où ils devraient préférentiellement agir et il se pourrait également que la colipase soit rapidement dégradée. Le niveau de prescription le plus efficace semble être autour de 1000 à 2000 U lipase/Kg/repas [6] (on recommande en général de ne pas dépasser 10 000 U lipase/Kg/jour). Pour de très fortes doses il existe un risque de colopathie fibrosante. Un certain nombre de patients échappent au traitement par EP. Très logiquement, il a été proposé d'essayer d'alcaliniser la lumière gastrique et duodénale pour permettre une meilleure activité des EP. Ceci peut être obtenu en ingérant un produit tampon (bicarbonate) ou en inhibant la

sécrétion acide gastrique (anti-H₂ – Inhibiteurs de la pompe à protons). Malheureusement les résultats cliniques sont discordants et peu convaincants. Aujourd'hui, les industriels s'efforcent de trouver des solutions de remplacement aux EP en ayant recours à des enzymes recombinantes d'origine animale ou végétale. Certaines études sont déjà prometteuses mais le principal défaut de la plupart des produits proposés (mais non encore commercialisés) est qu'ils n'ont qu'un seul principe actif lipasique à l'exclusion de toutes les autres activités enzymatiques normalement présentes dans le suc pancréatique.

L'anomalie de sécrétion biliaire est au mieux combattue par la prescription d'acide urso-désoxycholique. La dose recommandée est de 20 mg/Kg/jour et son utilisation doit être très large, chez tous les patients qui ont des anomalies hépatiques biologiques, cliniques ou iconographiques. L'efficacité a été démontrée sur ces 3 aspects mais l'influence à long terme sur la maladie hépatique de la mucoviscidose reste à établir.

4. Conclusion

Les connaissances de la maladie digestive de la mucoviscidose sont assez limitées. Le corollaire en est que les propositions thérapeutiques sont le plus souvent empiriques. Beaucoup reste à faire dans ce domaine en attendant un traitement curatif qui ne saurait de toute façon restaurer une fonction pancréatique qui est le plus souvent irréversiblement compromise dès la naissance.

5. Références

1. Belli DC, Roy CC, Lenaerts C. Mucoviscidose. In: Navarro J, Schmitz J editors. Gastroentérologie pédiatrique – 2^e édition. Paris, Flammarion, 2000.
2. Borowitz D, Durie P, Clarke S, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:273-85.
3. Peretti N, Roy C, Drouin E, et al. Abnormal intracellular lipid processing contributes to fat malabsorption in cystic fibrosis patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G609-15.
4. Durie P, Ahmed N, Corey M, et al. CFTR gene mutations and the pancreatic phenotype. *Pediatr Pulmonol* 1999; Suppl 19:127-8.
5. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, et al. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;43:S49-55.
6. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, et al. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;146:189-93.

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Hormone de croissance,
Déficit en GH, Petite taille

Taille finale des déficits somatotropes traités précocement : un modèle thérapeutique

Final height of early treated growth hormone deficient patients: a therapeutic model

C. Bensignor*, J.-V. De Monléon, M. Polak M, J.-C. Carel, F. Huet

Service de Pédiatrie 1, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon, France

Cinquante ans après les premiers traitements par hormones de croissance (GH), l'évaluation des tailles finales (TF) sous GH s'avère relativement décevante. Ainsi, les tailles adultes restent dans la zone inférieure de la normale et n'atteignent pas la taille cible parentale (TCP) [1-3]. Le manque d'homogénéité des cohortes rend néanmoins difficile l'appréciation du devenir auxologique à long terme. L'âge du début et la durée du traitement, les doses de GH utilisées et la sévérité du déficit sont souvent variables au sein d'une même cohorte. Enfin l'existence d'un déficit physiologique transitoire en début de puberté peut amener à tort à considérer comme *Growth hormone deficiency* (GHD) des enfants présentant simplement un retard pubertaire ou une petite taille idiopathique [2]. Une cohorte d'enfants GHD isolés ou combinés dépistés très précocement et traités tout au long de la croissance constitue un modèle pathologique intéressant. Cette cohorte peut permettre d'évaluer au long cours nos capacités de substitution hormonale des différents axes hypophysaires. Aucune étude n'a évalué l'efficacité d'une opothérapie substitutive sur la TF des patients porteurs d'un GHD traités avant l'âge d'un an et jusqu'à la fin de leur croissance.

1. Matériel et méthode

Cette étude est nationale rétrospective, évaluant la TF de patients souffrant d'un GHD isolé ou combiné, traités avant l'âge d'un an et pendant plus de 15 ans. D'après le Registre France Hypophyse, 59 patients ont été traités par GH avant l'âge de 1 an entre 1977 et 1992. Ces patients ont donc tous théoriquement atteint leur TF. Le profil de croissance de 44 patients a pu être analysé. Parmi ceux-ci, 40 présentaient un déficit hormonal multiple. Le diagnostic de GHD a été évoqué devant un contexte clinique et confirmé par un test de stimulation mettant en évidence un pic de GH < 20 mUI/l. En raison de l'urgence métabolique liée au risque de survenue d'hypoglycémie, le deuxième test de confirmation n'a été pratiqué qu'ultérieurement chez certains des enfants.

2. Résultats

Dix-huit filles (âge au moment du diagnostic : $6,1 \pm 3,8$ mois) et 26 garçons ($4,5 \pm 3,3$ mois) ont été traités pendant une moyenne

de $16 \pm 1,6$ ans par GH. Leur âge actuel est de $22,1 \pm 4,1$ ans. Le tableau clinique initial associé au déficit statural comportait des hypoglycémies dans 90 % des cas responsables de convulsions dans 34 % des cas. On retrouvait un ictère chez 54 % des patients et un microgénéralisme chez 65 % des garçons. Le déficit somatotrope était associé à un déficit thyroïdienne dans 88 % des cas, à un déficit corticotrope chez 70 % des patients et à un déficit gonadotrope dans 74 % des cas.

L'analyse de la croissance (tableau I) montre l'installation brutale, en quelques mois, d'un déficit statural majeur avec une perte de 1,9 DS entre la naissance et le début du traitement (5,1 mois). Le diagnostic de GHD a été réalisé plus précocement chez les garçons et le déficit statural était donc moins profond au moment du diagnostic.

Le rattrapage maximal a eu lieu pendant les 3 premières années (fig. 1) puisque les enfants ont compensé à 3 ans environ 3/5 de leur déficit statural. Le gain statural total chez les filles a été plus important en raison de l'importance du déficit initial (fig. 2). À l'âge moyen de 22 ans, la taille moyenne individuelle était pratiquement équivalente de celle de leur TCP.

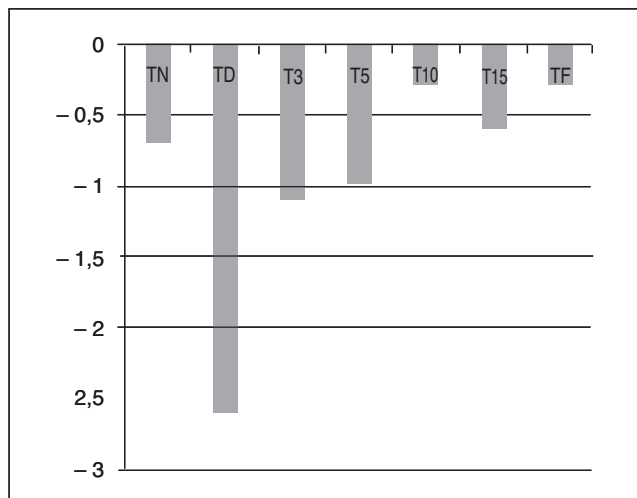


Figure 1. Évolution de la taille au cours du traitement.

TN : taille de naissance ; TD : taille au moment du diagnostic ; T3, T5, T10, T15 : tailles à 3, 5, 10 et 15 ans de traitement ; TF : taille finale.

* Auteur correspondant.
e-mail : candace.bensignor@chu-dijon.fr

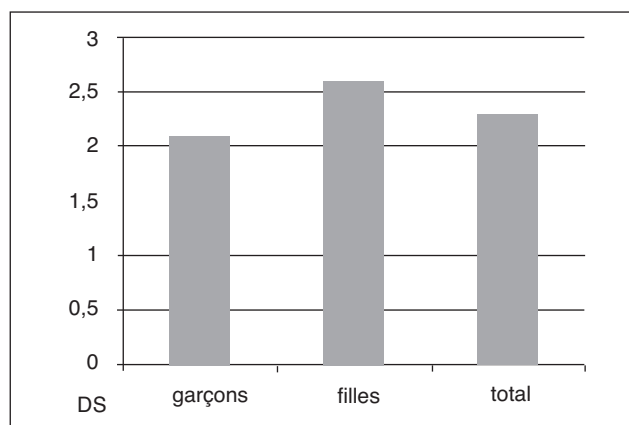


Figure 2. Rattrapage statural total.

3. Discussion

La cohorte étudiée présente une grande homogénéité. En effet, l'âge en début de traitement et la durée de la substitution sont identiques. Le diagnostic de GHD est peu équivoque et les déficits acquis ont été exclus. Une réévaluation du statut somatotrope après acquisition de la TF a été réalisée chez 52 % des patients. Parmi ceux-ci, 96 % relevaient encore d'une indication de traitement par GH à titre métabolique.

La survenue d'hypoglycémies est un des symptômes clef du déficit précoce en GHD [4, 5]. Elles précèdent la survenue du déficit statural et risquent d'entraîner des convulsions. Un délai important peut exister entre les premiers signes métaboliques et le diagnostic. La survenue d'hypoglycémies chez un enfant à terme et sans RCIU doit impérativement faire évoquer le diagnostic de GHD.

Contrairement aux études précédentes, ces GHD profonds ne présentaient pas de déficit statural à la naissance avec une taille de naissance à $-0,7 \pm 1,4$ DS. Ceci souligne le rôle secondaire de la GH dans la croissance fœtale [5]. Le déficit statural au moment du diagnostic était moins profond chez les garçons car l'âge au moment du diagnostic était plus faible. C'est probablement l'existence d'un micropénis et d'une cryptorchidie qui a attiré l'attention du clinicien. Ceci a donc induit un rattrapage total plus important chez les filles puisque le déficit statural était plus profond au moment du diagnostic.

Le rattrapage maximal a eu lieu pendant les 3 premières années de traitement [4]. On a constaté un pic de croissance statural modeste durant la puberté puisqu'entre 10 et 15 ans de traitement. La puberté a été déclenchée à un âge moyen de $12,4 \pm 1,3$ ans chez les filles et de $14,0 \pm 1,5$ chez les garçons. Elle est survenue à des âges similaires à la population générale (12,5 ans chez les filles et 13,5 ans chez les garçons). L'âge osseux au démarrage pubertaire était comparable chez les patients présentant une puberté induite ou spontanée ($11,7 \pm 1,8$ versus $11,3 \pm 1$ ans). Ce ralentissement de la croissance peut être lié à l'absence d'optimisation pubertaire des doses de GH et d'hydrocortisone, mais aussi à la nécessité administrative d'interrompre le traitement lorsque les GHD atteignent 1m60 pour les filles et 1m70 pour les garçons.

On a constaté également un certain degré d'adiposité à l'âge adulte avec des BMI au 85e percentile.

Le traitement substitutif précoce et prolongé de ces GHD a donc permis un rattrapage auxologique spectaculaire avec un gain statural de $2,3 \pm 1,9$ DS et des tailles finales comparables aux tailles cibles génétiques. Ces résultats confirment le fait que la précocité du diagnostic et du traitement des GHD doit être un des buts de notre pratique clinique [1, 3, 4].

Tableau I
Évolution auxologique des 44 patients avant et sous traitement par GH.

	Filles	Garçons	Total
Taille de naissance (DS)	$-1,2 \pm 1,3$	$-0,3 \pm 1,3$	$-0,7 \pm 1,4$
Poids de naissance (DS)	$0,0 \pm 1,4$	$0,1 \pm 0,9$	$0,1 \pm 0,9$
Taille au moment du diagnostic (DS)	$-3,2 \pm 2,1$	$-2,2 \pm 1,5$	$-2,6 \pm 1,9$
Taille à 3 ans de traitement (DS)	$-1,8 \pm 1,8$	$-0,7 \pm 1,5$	$-1,1 \pm 1,7$
Taille à 5 ans de traitement (DS)	$-1,4 \pm 1,6$	$-0,6 \pm 1,1$	$-1 \pm 1,4$
Taille à 10 ans de traitement (DS)	$-0,8 \pm 1,6$	$-0,0 \pm 0,9$	$-0,3 \pm 1,3$
Taille à 15 ans de traitement (DS)	$-0,9 \pm 1,5$	$-0,4 \pm 1$	$-0,6 \pm 1,2$
Taille finale (DS)	$-0,6 \pm 1,5$	$-0,1 \pm 1,1$	$-0,3 \pm 1,3$
BMI (DS)	$25,3 \pm 6$	$25,9 \pm 6$	$25,7 \pm 6$
Taille cible (DS)	$-0,6 \pm 0,7$	$-0,3 \pm 0,9$	$-0,4 \pm 0,8$
Écart Taille finale/Taille cible	$0,0 \pm 1,2$	$0,2 \pm 1,0$	$0,1 \pm 1,1$
Gain statural total sous GH	$2,6 \pm 2,0$	$2,1 \pm 1,8$	$2,3 \pm 1,9$

4. Conclusion

Le diagnostic et le traitement précoce des GHD dans la première année de vie permettent de suppléer aux déficits hormonaux hypophysaires et d'assurer non seulement la disparition des complications métaboliques mais aussi une croissance physiologique dans les limites du potentiel génétique de chaque enfant. La gestion des différentes thérapeutiques pendant la période pubertaire doit toutefois encore être affinée.

Références

1. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone. *Pediatrics* 1998;102:512-6.
2. Carel JC, Ecosse E, Nicolino M et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency. *BMJ* 2002;325:70.
3. Cutfield W, Lindberg A, Albertsson Wikland K et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88:72-5.
4. Huet F, Carel JC, Nivelon JL et al. Long-term results of GH therapy in GH-deficient children treated before 1 year of age. *Eur J Endocrinol* 1999;140:29-34.
5. Ogilvy-Stuart AL. Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age: diagnostic specifics of GHD during the early phase of life. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):2-9.

REPRODUCTION INTERDITE

ELSEVIER
MASSONDéficit en hormone de croissance :
de l'enfant à l'âge adulte

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Hormone de croissance,
Observance thérapeutique

L'observance thérapeutique chez les enfants traités par hormone de croissance

Nonadherence to GH therapy in children treated with growth hormone

M. Tauber

Équipe d'endocrinologie, génétique, gynécologie et maladies osseuses, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA70034, 31059 Toulouse Cedex 9, France

Un défaut d'observance thérapeutique est souvent rapporté chez l'adolescent dans des pathologies chroniques variées y compris lorsque le risque de non observance est grave comme dans le diabète de type 1. En ce qui concerne le traitement par hormone de croissance, les pédiatres endocrinologues interrogés ont tendance à répondre que la non observance est rare avec cette thérapeutique. Les arguments avancés sont que l'enfant souhaite grandir et que le traitement est coûteux. Pourtant les études réalisées ont rapporté une mauvaise observance dans 6 à 50 % des cas et son effet négatif sur les centimètres pris.

Nous aborderons successivement les aspects généraux de l'observance thérapeutique, les données de la littérature concernant l'observance thérapeutique des enfants traités par hormone de croissance, et des propositions pour prévenir, dépister et améliorer la non observance thérapeutique.

1. La compliance thérapeutique

Un article très détaillé [1] publié en 2005 résume les différents aspects de la compliance. L'observance thérapeutique est plus mauvaise dans les maladies chroniques et est retrouvée dès la première année de traitement. Pour une même maladie les résultats sont très variables d'une étude à l'autre. Cela est essentiellement lié à la méthodologie utilisée. Les méthodes pour évaluer l'observance thérapeutique peuvent être directes (observation directe, dosage sanguin du médicament, dosage d'un marqueur sérique), ou indirectes (questionnaires, comptage, ordonnances, réponse thérapeutique, appareils électroniques, carnet). La non-observance thérapeutique a été également rapportée dans des essais cliniques avec signature des consentements éclairés à un niveau non négligeable entre 43 et 78 %. À titre d'exemple la non-observance est de 30 % dans la maladie asthmatique. À l'adolescence 28 à 48 % des décompensations diabétiques seraient liées à la non-observance thérapeutique [2]. Elle est également rapportée à un niveau élevé chez les adolescents présentant une leucémie (52 % non observants à un médicament). Les conséquences peuvent être très graves allant de l'aggravation de la maladie jusqu'au décès du patient (dans le diabète, l'insuffisance surrénalienne)

au cours de décompensations aiguës sévères. Les dépenses de santé liées à la non-observance ont été analysées et 33 à 69 % des hospitalisations en médecine seraient dues à une mauvaise observance. Aux États-Unis le coût estimé de la non-observance est de 100 000 millions de dollars par an. Les différents moyens pouvant améliorer l'observance thérapeutique sont analysés également dans cette étude [1] (tableau I).

Tableau I.
Différents moyens pour améliorer l'observance thérapeutique d'après Osterberg et Blaschke [1]

Repérer (visites manquées, réponse thérapeutique limite, discuter).
Insister sur l'importance du traitement et de l'observance.
Trouver des ressources chez les patients.
Réexpliquer simplement et simplifier le traitement.
Encourager des méthodes faciles de traitement.
Écouter le patient et répondre à ses attentes.
Obtenir l'appui d'autres personnes de la famille.
Renforcer les côtés positifs.
Préférer les traitements avec meilleure observance.

2. Observance thérapeutique et hormone de croissance

Les études publiées sur cette thématique sont peu nombreuses. Smith et al. en 1993 [3] rapportent une non observance variant de 50 % à 80 %. Cette étude rapporte les résultats de 188 questionnaires de patients suivis par une unité d'endocrinologie. Le niveau d'observance est considéré comme bon (moins de 5 injections manquées par rapport à la dernière visite) dans 48,9 % des cas, correct (moins de 10 injections manquées par rapport à la dernière visite) dans 32,4 % des cas et mauvais (très peu d'injections réalisées) dans 18,6 % des cas. Oyazarbal et

* Auteur correspondant.
e-mail : tauber.mt@chu-toulouse.fr

al. [4] ont rapporté les résultats de 473 questionnaires distribués dans 17 unités d'endocrinologie en Espagne, remplis lors d'un entretien avec une infirmière. Le niveau d'observance est excellent (0 injection manquée) dans 74 % des cas, bon (moins de 5 % d'injections manquées) dans 20 % des cas, correct (entre 5 et 10 % d'injections manquées) dans 3,3 % des cas et mauvais (plus de 10 % d'injections manquées) dans 2,5 % des cas. Une enquête multicentrique française menée en 2004 par un laboratoire (« mieux grandir ensemble ») à l'aide d'un questionnaire remis aux familles lors de la consultation de suivi a montré que seuls 66 % des enfants ne manquaient jamais une injection et 7 % ne réalisaient pas, parfois ou souvent, les injections.

Desrosiers et al. 2005 [5] ont aussi rapporté l'influence du niveau d'observance sur la vitesse de croissance et l'influence du système d'injection (tableau II), l'observance étant meilleure avec les dispositifs d'injection sans aiguille. Une étude multicentrique internationale publiée récemment [6] a montré qu'un nouveau système d'injection pouvait être intéressant pour évaluer l'observance. Ce dispositif électronique d'injection permet de mémoriser les injections faites et de les analyser après transfert par infrarouge sur un ordinateur grâce à un logiciel adapté.

Tableau II.
Influence du dispositif d'injection d'après Desrosiers et al. [5]

Nombre d'injections manquées par mois	Dispositif sans aiguille (n = 318)	Dispositif avec aiguilles (n = 291)
0-3	269 (84 %)	222 (76,3 %)
4-15	30 (9,4 %)	30 (10,6 %)
> 15	19 (6 %)	39 (13,4 %)

Ainsi lorsque ce logiciel sera disponible, ce dispositif peut permettre d'évaluer précisément l'observance et de décrire précisément les caractéristiques de la non-observance dans cette maladie. De plus ce dispositif apprécié par les enfants et les parents peut également influencer favorablement l'observance thérapeutique.

3. Comment améliorer le dépistage de la non-observance et améliorer l'observance des enfants traités par GH ?

Nous avons mis en place dans l'unité d'endocrinologie pédiatrique il y a plus de 10 ans, des journées d'éducation thérapeutique en groupe, le jour du démarrage du traitement par hormone de croissance. Notre expérience est qu'il est indispensable de motiver l'enfant et sa famille en expliquant dès le début et au cours du suivi l'importance du traitement, d'écouter leurs demandes et de répondre à leurs questions, mettre à leur disposition des documents. Nous pensons aussi que les consultations ne doivent pas être trop espacées. Le dosage répété de l'IGF-I circulant peut être un outil intéressant de dépistage. Le dispositif électronique Easypod devrait être une aide de qualité. Une discussion avec l'enfant ou le plus souvent l'adolescent en tête-à-tête devant une réponse thérapeutique insuffisante doit être favorisée. En effet il est très difficile de faire accepter (imaginer) aux parents la non observance du traitement par GH de leur enfant qui le plus souvent gère le traitement seul dès l'âge de 10 ans (parfois plus précocement) car ils connaissent le coût élevé du traitement. Nous, pédiatres endocrinologues, devons être sensibilisés à ce problème afin de le prévenir et de le dépister précocement.

Références

- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication N Engl J Med. 2005;353:487-97.
- Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, et al. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit Lancet. 1997;350:1505-10.
- Smith SL, Hindmarsh PC, Brook CG. Compliance with growth hormone treatment--are they getting it? Arch Dis Child. 1993;68:91-3.
- Oyarzabal M, Aliaga M, Chueca M, et al. Multicentre survey on compliance with growth hormone therapy: what can be improved? Acta Paediatr. 1998;87:387-91.
- Desrosiers P, O'Brien F, Blethen S. Patient outcomes in the GHMonitor: the effect of delivery device on compliance and growth. Pediatr Endocrinol Rev. 2005;2 Suppl 3:327-31.
- Haverkamp F, Johansson L, Dumas H, et al. Observations of non-adherence to recombinant human growth hormone therapy in clinical practice. Clin Ther 2008;30:307-16.


 Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Sphérocytose, Elliptocytose,
 Stomatocytose, Anémie, Hémolyse

Diagnostic biologique des maladies constitutionnelles de la membrane érythrocytaire

Biological diagnosis of red cell membrane disorders

L. Garçon

Laboratoire d'hématologie de l'Hôtel-Dieu, Paris, France

Toute affection entraînant une diminution de la déformabilité de l'érythrocyte ou une instabilité de sa membrane peut altérer la survie du globule rouge et induire une anémie hémolytique *in vivo* [1]. La bicouche lipidique, commune à toutes les cellules, ne peut étendre sa surface que de 3 à 4 % et son incompressibilité limite la déformabilité érythrocytaire. Celle-ci est surtout dépendante du squelette protéique sous-membranaire, constitué d'un lacis de protéines tapissant la face interne de la membrane érythrocytaire. Les éléments de base de ce squelette sont les hétéro-dimères de spectrine α et β qui se tétramérisent et forment un réseau hexagonal sous membranaire *via* des interactions dites « horizontales ». Ce lacis protéique s'accroche à la double couche lipidique par le biais de systèmes d'ancrage ou interactions « verticales » impliquant les protéines transmembranaires telles que la bande 3. De façon schématique, les altérations des interactions verticales induisent une perte de stabilité de la membrane érythrocytaire à l'origine de sphérocytose héréditaire (SH) alors que les altérations des interactions horizontales sont impliquées dans l'elliptocytose héréditaire (EH). Dans le troisième type d'hémolyse corpusculaire constitutionnelle, la stomatocytose (HSt), l'hémolyse est secondaire à des anomalies de transport de l'eau et des ions de part et d'autre de la membrane du globule rouge. Des altérations génétiques des mécanismes impliqués dans ces transports entraînent des modifications de l'état d'hydratation du globule rouge et peuvent être responsables d'hémolyse, soit par déshydratation du globule rouge (DHSt), soit au contraire par hyperhydratation majeure (OHSt) [2].

Les circonstances de diagnostic des pathologies de la membrane érythrocytaire sont multiples : enquête familiale, antécédents familiaux de splénectomie, d'ictère, de cholécystectomie, exploration d'une anémie hémolytique à Coombs négatif ou d'un ictère hémolytique néonatal, ou à l'occasion d'une complication telle qu'une infection à parvovirus B19 ou une lithiase vésiculaire symptomatique. Il faut savoir aussi évoquer l'hémolyse devant une hyperferritinémie, fréquente au cours des stomatocytoses héréditaires.

1. L'elliptocytose héréditaire (EH)

L'EH est une affection relativement fréquente hétérogène tant sur le plan clinique que génétique. Sa transmission est toujours

autosomique dominante. Sa répartition est ubiquitaire, avec une forte incidence dans certaines régions d'Afrique où elle atteint 1 % de la population. La grande majorité des cas est liée à des mutations du gène *SPTA* codant pour la spectrine α entraînant un défaut de tétramérisation des hétérodimères de spectrine. D'autres gènes peuvent être en cause : ceux codant pour la spectrine β et surtout celui codant pour la protéine 4.1, représentant environ 40 % des EH en Europe.

Le tableau clinique est polymorphe, allant de la simple anomalie cytologique découverte sur un frottis à l'anémie hémolytique sévère. De façon générale, les formes hétérozygotes sont chez l'adulte et le grand enfant asymptomatiques ou se limitent à une hémolyse modérée. Le tableau hémolytique est par contre plus marqué au cours de la première année de vie du fait d'une « fragmentation » des érythrocytes à l'origine d'une pyropoïkilocytose (PPH) transitoire parfois sévère en période néonatale. Progressivement, l'évolution vers une forme simple est habituelle. Cependant, dans quelques cas, la fragmentation persiste et induit une anémie hémolytique chronique sévère. Ceci se voit lorsque les deux allèles du gène en cause sont mutés ou encore dans les mutations hétérozygotes du gène *SPTA* lorsque l'allèle en trans est un polymorphisme d'expression « faible » de type alpha-Lely.

Le diagnostic d'EH repose sur l'analyse du frottis érythrocytaire qui objective la présence de 20 à 100 % d'hématies de forme allongée. Dans la PPH, la fragmentation induit une grande poïkilocytose avec quelques elliptocytes, mais surtout de nombreux sphérocytes. La microcytose est habituelle. Chez le nouveau-né, le diagnostic de PPH repose, devant un ictère hémolytique précoce inexplicable, sur l'enquête familiale (présence d'EH chez l'un des deux parents) et l'analyse du frottis. L'étude de la déformabilité érythrocytaire en gradient osmolaire (ektacytométrie) permet de confirmer le diagnostic en retrouvant une courbe caractéristique trapézoïdale avec diminution de l'index de déformabilité maximale des hématies. Les analyses biochimiques des protéines de la membrane érythrocytaire en SDS-PAGE à la recherche d'une diminution quantitative de la protéine 4.1 ou de la spectrine ne sont pas de pratique courante. De même, les études de biologie moléculaire restent d'indication exceptionnelle, en dehors de la recherche d'un allèle alpha Lely dans les cas de PPH sévère persistante.

* Auteur correspondant.
 e-mail : loic.garcon@htd.aphp.fr

2. La sphérocytose héréditaire

La sphérocytose héréditaire touche toutes les ethnies, mais est particulièrement fréquente en Europe de l'Ouest. Son incidence y est de 1 cas pour 2500 à 5000 naissances. Sa transmission est dans plus de 75 % des cas dominante. Les 25 % restants sont sporadiques ou récessifs. La maladie est hétérogène sur le plan génétique, pouvant être due à des mutations du gène *ANK1*, codant pour l'ankyrine (les plus fréquentes), ou encore des gènes codant pour la spectrine β (20 %), la protéine Band 3 (20 %), et plus rarement la protéine 4.2 ou la spectrine α dans les formes récessives. Sur le plan physiopathologique, la SH est liée à un affaiblissement des interactions verticales du squelette érythrocytaire. Il en résulte une perte progressive de surface par vésiculation, une diminution du rapport surface/volume (responsable de la diminution de la résistance osmotique) et de la déformabilité érythrocytaire (source de séquestration splénique).

Le diagnostic de SH est évident devant une anémie hémolytique chronique à Coombs négatif lorsqu'il existe des antécédents familiaux (75 % des cas) [3]. L'analyse des indices érythrocytaires retrouve parfois une CCMH dans les limites hautes de la normale, reflet d'une déshydratation érythrocytaire et surtout un excès constant de cellules « hyperdenses » ayant une concentration en hémoglobine supérieure à 41 g/dl, mais ce paramètre n'est accessible qu'avec certains automates d'hématologie [4]. L'analyse du frottis retrouve un nombre variable de sphérocytes. Dans les cas plus difficiles, en particulier en l'absence d'antécédent familial et devant un ictère hémolytique du nouveau-né, le recours à des tests de confirmation est nécessaire. La classique résistance globulaire a le défaut d'une faible sensibilité. D'autres tests plus sensibles et spécifiques ont été décrits : Pink test, test d'hémolyse en milieu acidifié et glycérolé ou encore cryohémolyse. L'étude ektacytométrique des hématies en gradient osmolaire est le test le plus sensible mais n'est à ce jour disponible que dans un seul centre en France. Plusieurs publications récentes ont souligné l'intérêt de la cytométrie de flux après marquage à l'éosine-5-maleimide [5] : ce test, simple et généralisable, devrait bientôt devenir l'examen de première intention dans le diagnostic de SH. Les études biochimiques de migration des protéines de membrane en SDS-PAGE permettent dans 60 % des cas de reconnaître la protéine déficitaire, mais cela n'a que peu de relevance clinique. Ce test présente un intérêt dans les formes atypiques, peu régénératives et non dominantes car il exclut une dysérythropoïèse congénitale de type II de présentation parfois trompeuse. Enfin, les indications de la biologie moléculaire restent exceptionnelles, se limitant aux formes très sévères pouvant être l'objet d'un conseil génétique.

3. La stomatocytose héréditaire à cellules déshydratées (DHSt)

Les stomatocytoses correspondent à un groupe hétérogène de pathologies érythrocytaires caractérisées par une augmentation de la fuite passive d'eau et de cations monovalents au travers

de la membrane érythrocytaire [6]. La DHSt en est la forme la plus fréquente. Sa transmission est autosomique dominante. Sur le plan hématologique, le tableau est celui d'une anémie hémolytique chronique à Coombs négatif en général peu sévère, limitée parfois à une hémolyse compensée. L'analyse des indices érythrocytaires retrouve un VGM souvent augmenté et une CCMH dans les limites supérieures de la normale. L'analyse du frottis sanguin montre la présence de stomatocytes en règle peu nombreux (moins de 10 %). Le diagnostic biologique est confirmé par l'ektacytométrie qui objective une courbe caractéristique déviée vers la gauche avec diminution de la fragilité osmotique et déshydratation érythrocytaire. L'index de déformabilité maximal reste normal, mais la déformabilité au point isotonique est par contre nettement diminuée. Les autres tests mesurant la fuite passive en fonction de la température relèvent de laboratoires très spécialisés et restent peu accessibles au diagnostic de routine. L'étude biochimique par SDS-PAGE n'a pas de valeur diagnostique, contrairement aux exceptionnelles formes hyperhydratées (OHSt) où elle révèle un déficit en protéine band 7.2 ou stomatine. Enfin, en dehors de quelques cas ponctuels impliquant le gène codant la protéine Band 3, le diagnostic génétique n'est pas disponible à ce jour.

Trois particularités de la DHSt sont à connaître :

- le diagnostic de DHSt doit être évoqué dans l'exploration d'une hémochromatose inexpliquée, parfois au stade de cirrhose. Cette hyperferritinémie résultant d'une augmentation de l'absorption intestinale du fer doit être dépistée et prise en charge rapidement ;
- la DHSt doit être éliminée devant une anémie hémolytique inexpliquée avant toute splénectomie, du fait des complications thromboemboliques quasi-constantes qu'elle induit [7] ;
- enfin, la DHSt peut être associée d'une part à une pseudohyperkaliémie liée à une fuite massive des ions K^+ *in vitro* dans le tube de prélèvement et d'autre part à la survenue en période pré et néonatale d'épanchements séreux inexpliqués, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, mais qui régressent habituellement sans séquelle [8]. Leur mécanisme physiopathologique reste à ce jour inexpliqué, mais n'est pas secondaire à une anémie fœtale.

4. Conclusion

Le diagnostic des maladies de la membrane érythrocytaire repose, devant une anémie hémolytique à Coombs négatif, sur un faisceau d'arguments centrés par la notion d'antécédents familiaux puisque la majorité des cas est de transmission dominante. Une analyse des indices érythrocytaires fournis par les automates d'hématologie modernes et une lecture attentive du frottis sanguin permettent la plupart du temps une orientation diagnostique. Si les nouveaux tests de confirmation comme la cytométrie de flux remplacent avantageusement la classique résistance globulaire, rappelons ici l'intérêt majeur de l'ektacytométrie, qui reste, au bout de trois décennies, le moyen le plus sensible et souvent le plus spécifique dans le dépistage et le diagnostic des pathologies membranaires constitutionnelles.

Références

1. Lux SE, Palek J. Disorders of the red cell membrane. *Blood: Principles and Practice of Hematology Philadelphia, Lippincott*, 1995, 1701-818.
2. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *Br J Haematol* 2008;141:367-75.
3. Guitten G, Garçon L, Cynober T, et al. Sphérocytose héréditaire : recommandations pour le diagnostic et la prise en charge chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2008;15:464-73.
4. Cynober T, Mohandas N, Tchernia G. Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. *J Lab Clin Med* 1996;128:259-66.
5. Girodon F, Garçon L, Bergoin E. Usefulness of the eosin-5'-maleimid cytometric method as a first line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. *Br J Haematol* 2008;140:468-70.
6. Delaunay J. The hereditary stomatocytoses: genetic disorders of the red cell membrane permeability to monovalent cations. *Sem Hematol* 2004;41:165-72.
7. Stewart GW, Amess JA, Eber SW, et al. Thrombo-embolic disease after splenectomy for hereditary stomatocytosis. *Br J Haematol* 1996;93:303-10.
8. Grootenboer S, Schischmanoff O, Cynober T, et al. A genetic syndrome associating dehydrated hereditary stomatocytosis, pseudohyperkalaemia and perinatal oedema. *Br J Haematol* 1998;103:383-6.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Sphérocytose héréditaire,
Sphérocyte, Splénectomie

Sphérocytose héréditaire : diagnostic et prise en charge chez l'enfant

Hereditary spherocytosis: guidelines for the diagnosis and management in children

C. Guitton*, L. Garçon, T. Cynober, F. Gauthier, G. Tchernia, J. Delaunay, T. Leblanc,
I. Thuret, B. Bader-Meunier

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pôle adolescent, mère, enfant, Hôpital de Bicêtre,
94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

La sphérocytose héréditaire (SH), appelée aussi maladie de Minkowsky Chauffard, est la maladie constitutionnelle du globule rouge la plus fréquente en Europe du Nord et en Amérique du Nord avec une incidence de 1/5000 naissances [1]. Le centre de référence des maladies constitutionnelles de l'érythropoïèse et du globule rouge (hors drépanocytose) et la Société d'Hématologie et d'Immunologie pédiatrique (SHIP) proposent des recommandations concernant son diagnostic et sa prise en charge.

1. Méthodes

Le groupe de travail a consulté l'ensemble des références en langue anglaise et française indexées dans *Pubmed* de 1960 à mai 2008, à partir des mots clé suivants : sphérocytose héréditaire, sphérocyte, splénectomie, cholécystectomie, lithiase vésiculaire, infection post splénectomie, érythropoïétine. Le niveau de preuve des études et grade des recommandations a été évalué selon le guide méthodologique de l'ANAES.

2. Données biochimiques et génétiques

La membrane érythrocytaire est constituée d'une bicouche lipidique, traversée par des protéines transmembranaires, et d'un squelette protéique, assemblage de protéines entrelacées, tapisant la face interne de la bicouche. La SH est secondaire à un déficit quantitatif ou qualitatif de certaines protéines de membrane : ankyrine, bande 3, spectrine, protéine 4.2 [1].

Le mode de transmission est dominant dans 75 % des cas. Cinq gènes, au moins, sont susceptibles de porter des mutations responsables de SH. Il s'agit, par ordre de fréquence décroissante, des gènes : *ANK11*, codant l'ankyrine 1 ; *SLC4A1*, codant la bande 3 ; *SPTB*, codant la chaîne β de la spectrine ; *EPB42*, codant la protéine 4.2 ; *SPTA1*, codant la chaîne α de la spectrine [1]. Il n'y a pas d'indication d'un diagnostic génétique en pratique courante.

3. Diagnostic

3.1. Présentation clinique et biologique

La SH se manifeste par une anémie régénérative de gravité très variable selon les individus, certains sujets étant asymptomatiques, et d'autres nécessitant des transfusions régulières. Certains auteurs ont proposé de classer la SH en formes asymptomatiques (taux d'hémoglobine [Hb] et de réticulocytes normaux pour l'âge), minimale ($12 \leq \text{Hb} \leq 15$ g/dl et $3 \% \leq \text{réticulocytes} \leq 6 \%$), modérée ($8 \leq \text{Hb} \leq 12$ g/dl et réticulocytes $> 6 \%$) et sévère ($6 \leq \text{Hb} \leq 8$ g/dl et réticulocytes $> 10 \%$) [2]. Une splénomégalie de taille variable et un ictère d'intensité variable peuvent être présents. Certaines complications peuvent révéler le diagnostic ou survenir au cours de l'évolution comme l'infection virale par le Parvovirus B19, entraînant une accentuation brutale de l'anémie, parfois profonde et arégnérative, ou encore une lithiase vésiculaire [3]. À noter que le degré d'ictère et le risque de lithiase sont influencés par la présence d'un polymorphisme du promoteur du gène *UTG1A1* (maladie de Gilbert).

Chez le nouveau-né atteint, le taux d'hémoglobine est habituellement normal à la naissance mais diminue rapidement durant les quatre premières semaines de vie, pouvant rendre nécessaire une transfusion. Il existe chez environ 10 % d'enfants une anémie dès la naissance, ce qui est un facteur pronostique de sévérité. Un ictère précoce dès le 2^e jour de vie est présent chez la plupart des enfants.

3.2. Méthodes de diagnostic

Le diagnostic de SH est en général aisé lorsqu'il existe des antécédents familiaux, des signes cliniques évidents (pâleur, ictère, splénomégalie) et des examens biologiques simples révélant une anémie régénérative avec signes d'hémolyse, présence de sphérocytes sur le frottis sanguin, et diminution de la résistance osmotique. Le diagnostic peut être plus difficile en l'absence d'histoire familiale (25 % des cas). L'analyse de la numération révèle une augmentation de la réticulocytose avec ou sans anémie (hémolyse compensée). Sur le frottis sanguin, la présence de sphérocytes est habituelle, mais ceux-ci peuvent être peu nombreux voire absents. L'étude des indices érythrocytaires fournis par certains automates actuels donne une première approche diagnostique.

* Auteur correspondant.

e-mail : e-mail : corinne.guitton@bct.aphp.fr

Ainsi un excès de cellules hyperdenses, reflet de la déshydratation cellulaire (valeur normale < 4 %) et la diminution du volume réticulocytaire (VCMr) en dessous de 100 fL (valeur normale chez l'adulte : $111,17 \pm 6,37$ fL) sont des arguments pertinents bien que non spécifiques [4].

Des examens biologiques spécifiques pour le diagnostic de SH peuvent être réalisés comme l'ektacytométrie en gradient osmotique actuellement le test le plus sensible et le plus spécifique [5] ou encore les tests dits d'hémolyse peu coûteux et réalisables par tous les laboratoires mais moins sensibles. Mais ce type de tests de confirmation du diagnostic n'est utile qu'en cas d'antécédent familial de SH si le décompte des cellules hyperdenses n'est pas réalisable, en l'absence d'histoire familiale, devant toute atypie du frottis et chez le nouveau-né. Enfin, la cytométrie en flux, encore peu utilisée, semble être une méthode diagnostique prometteuse [6].

4. Prise en charge

4.1. Suivi médical et biologique

4.1.1. Durant la période néonatale

La surveillance clinique et hématologique doit être particulièrement attentive, du fait de la diminution rapide du taux d'Hb, le plus souvent normal à la naissance. Les signes de mauvaise tolérance clinique d'anémie doivent être expliqués aux familles : somnolence anormale, difficultés lors de la prise des biberons. La surveillance au moins hebdomadaire de l'hémogramme est recommandée chez le nouveau-né jusqu'à obtention d'un taux d'Hb stable bien toléré cliniquement (grade B). Une supplémentation précoce en fer et en folates est à discuter.

4.1.2. Chez l'enfant en dehors de la période néonatale

Une consultation d'hématologie pédiatrique est nécessaire une à trois fois par an en fonction de la sévérité de la maladie chez les enfants avec un taux d'Hb inférieur à 10 g/dl, elle comporte une appréciation de la fatigabilité, des performances scolaires, du nombre quotidien d'heures de sommeil, de la taille de la rate, la recherche d'une douleur provoquée de l'hypochondre droit et d'un ictère conjonctival ; le rythme de la réalisation d'une NFS est fonction de la symptomatologie clinique.

Dans les autres cas, un suivi par un hémato-pédiatre et une surveillance de l'hémogramme tous les ans à tous les 2 ans, ou en cas de signe d'accentuation de l'anémie, est préconisé. Après splénectomie, un suivi clinique annuel est recommandé (grade B).

Des explications doivent être données aux familles sur la maladie et ses complications potentielles : 1) aggravation de l'anémie et/ou survenue d'une anémie aiguë, pouvant nécessiter une transfusion ; la valeur de la réticulocytose doit être expliquée aux parents afin qu'ils puissent distinguer une « simple » accentuation de l'hémolyse, le plus souvent bien tolérée, et un contexte d'érythroblastopénie, qui impose le plus souvent une transfusion ; 2) survenue de lithiase vésiculaire et risque d'angiocholite. L'échographie biliaire doit être effectuée en cas de symptomatologie clinique évocatrice de lithiase ; elle sera systématique à partir de l'âge de 4 ans [3] et répétée avec un intervalle de 1 à 3 ans (niveau 4, grade C), et avant splénectomie.

Enfin, le diagnostic chez un patient implique une enquête familiale et la réalisation d'un arbre généalogique.

4.2. Traitements médicaux

Supplémentation en folates : il est préconisé une supplémentation en folates dans les formes sévères et modérées de HS, à la dose de 2,5 mg/j avant l'âge de 5 ans et de 5 mg/j après (niveau 4, grade C).

L'érythropoïétine recombinante administrée précocement chez le nouveau-né atteint et anémique pourrait permettre de diminuer les besoins transfusionnels (niveau 3, grade C) [7].

4.3. Splénectomie

La rate constituant le site de destruction privilégié des sphérocytes, la splénectomie permet une diminution de l'hémolyse. La SH n'est pas une indication en soi à la splénectomie. Avant toute splénectomie, il est essentiel d'avoir éliminé une stomatocytose héréditaire, maladie constitutionnelle rare du GR, se compliquant de manifestations thromboemboliques après splénectomie.

L'indication de la splénectomie dépend de l'importance de l'anémie et de sa tolérance clinique (niveau 3, grade B). L'indication de la splénectomie chez un patient ayant une lithiase biliaire, sans anémie profonde ou mal tolérée, est controversée. Cette indication est retenue dans les recommandations anglaises [8]. Le risque infectieux secondaire à la splénectomie nous incite à ne pas proposer de splénectomie chez un patient porteur de lithiase biliaire, en l'absence d'indication hématologique (niveau 4, grade C). Différents types de splénectomie peuvent être proposés.

4.3.1. La splénectomie totale

Les complications telles que l'anémie et la lithiase vésiculaire diminuent après splénectomie totale dans les formes sévères de SH et sont abolies dans les formes modérées. Mais la splénectomie totale expose les patients splénectomisés à un risque infectieux important.

4.3.2. La splénectomie subtotalaire ou partielle

Encore peu évaluée, peut être proposée comme alternative à la splénectomie totale, et permettrait de diminuer le risque infectieux post-splénectomie [9]. Les indications de la splénectomie sub-totale restent à valider mais elle pourrait être proposée pour : 1) l'enfant âgé de moins de 6 ans nécessitant une splénectomie, en raison du risque élevé d'infection post splénectomie à cet âge ; 2) SH d'expression hématologique modérée avec retentissement physique ; 3) volumineuse splénomégalie (niveau 4, grade C). À noter que la nécessité d'une splénectomie totale dans un second temps est parfois nécessaire.

La splénectomie entraînant un risque de survenue d'infections, principalement à pneumocoques, la prophylaxie anti-infectieuse au décours de l'intervention chirurgicale est l'un des points majeurs de la prise en charge des patients [9].

Enfin, il faut savoir que certaines données suggèrent que la splénectomie pourrait favoriser la survenue de complications thromboemboliques ou d'hypertension artérielle pulmonaire à l'âge adulte.

4.4. Indication des transfusions

La carte de Groupe sanguin phénotypée doit être remise au patient ou à ses parents. Une transfusion de culot érythrocytaire phénotypé dans les systèmes Rhésus et Kell doit être effectuée en cas d'anémie mal tolérée cliniquement. Dans les autres cas, il n'existe aucune étude définissant un seuil transfusionnel optimal.

5. Conclusion

Aucune des recommandations concernant la prise en charge de la SH ne repose donc sur des séries prospectives randomisées. Les indications de la supplémentation en folates, l'indication de l'érythropoïétine recombinante chez le nouveau-né atteint, l'intérêt de la splénectomie chez le patient atteint de lithiases biliaires, la place de la splénectomie sub-totale et le risque de survenue de complications thromboemboliques à terme chez l'adulte splénectomisé restent les principaux points à préciser.

Références

1. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Rev* 2007;21:1-20.
2. Eber SW, Armbrust R, Schroter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr* 1990;117:409-16.
3. Tamary H, Aviner S, Freud E, et al. High incidence of early cholelithiasis detected by ultrasonography in children and young adults with hereditary spherocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:952-4.
4. Cynober T, Mohandas N, Tchernia G. Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. *J Lab Clin Med* 1996;128:259-6.
5. Clark MR, Mohandas N. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. *Blood* 1983;61:899-910.
6. Tchernia G, Delhommeau F, Perrotta S, et al. Recombinant erythropoietin therapy as an alternative to blood transfusions in infants with hereditary spherocytosis. *Hematol J* 2000;1:146-52.
7. Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004;126:455-74.
8. Bader-Meunier B, Gauthier F, Archambaud F, et al. Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. *Blood* 2001;97:399-403.
9. Davies JM, Barnes R, Milligan D. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002;2:440-3.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Fer, Chélation du fer, Transfusion,
Thalassémie

Prise en charge de la surcharge en fer post-transfusionnelle en 2009

Current concepts in the management of transfusional iron
overload

I. Thuret*, V. Barlogis, G. Michel

*Centre de Référence des Thalassémies, service d'hématologie pédiatrique, Hôpital de la Timone,
boulevard Jean-Moulin, 13005 Marseille, France*

Les traitements chélateurs du fer concernent la population pédiatrique, plus de 50 % des patients transfusés au long cours pour thalassémie, drépanocytose ou autres anémies constitutionnelles étant, en France, des enfants ou des adolescents. Au cours des dernières années, la prise en charge de la surcharge en fer post-transfusionnelle a été notablement améliorée par le développement parallèle des chélateurs du fer actifs par voie orale et des techniques d'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permettant l'évaluation et la surveillance sous traitement du fer tissulaire hépatique et surtout myocardique. Le pronostic vital des surcharges en fer post-transfusionnelles restant principalement lié à leur localisation cardiaque, le suivi de la surcharge tissulaire myocardique s'est récemment imposé comme critère majeur d'évaluation de l'efficacité des traitements chélateurs. La chélation du fer s'est diversifiée et complexifiée évoluant d'une modalité standard majoritairement prescrite à l'ensemble des patients, la monothérapie par déferoxamine (DFO) en perfusion sous cutanée 5 à 7 jours par semaine, vers plusieurs solutions alternatives médicamenteuses permettant une individualisation du traitement par son adaptation à l'importance de la surcharge, à sa localisation (hépatique, cardiaque) et également au profil de tolérance du patient.

1. Diagnostic et évaluation paraclinique de la surcharge en fer

La surcharge en fer est constante chez les patients recevant un traitement transfusionnel au long cours et reste cliniquement silencieuse pendant plusieurs années. Le dépistage au stade pré-symptomatique des atteintes d'organes repose essentiellement sur des examens paracliniques.

Le suivi régulier des **ferritinémies**, tous les 1 à 3 mois, est l'élément biologique le plus couramment utilisé pour évaluer le degré de surcharge en fer [1-3]. Si une valeur unique de ferritinémie n'est pas informative, de nombreux facteurs autres que la surcharge martiale telle une hépatopathie ou une inflammation pouvant la modifier, l'évolution des ferritinémies sur

plusieurs mesures consécutives est, elle, bien corrélée à celle des concentrations en fer intra-hépatique et donc à la charge globale en fer de l'organisme [4]. Le traitement chélateur est généralement débuté chez un enfant polytransfusé lorsque les ferritinémies atteignent 1000 ng/ml à 2 déterminations consécutives. Leur valeur cible sous traitement se situe entre 500 et 1000 ng/ml [1-3].

La **concentration en fer intrahépatique (CFH)** déterminée par une biopsie hépatique reste la référence pour apprécier la charge globale en fer de l'organisme. Cependant les méthodes d'IRM, dont plusieurs ont été validées par une excellente corrélation entre mesures par IRM et par biopsie hépatique, deviennent en pratique courante l'outil principal du suivi régulier de la CFH. L'IRM peut aussi estimer indirectement la **concentration intra cardiaque en fer** en particulier par la mesure du T2* [1-3]. Le dépistage de la surcharge en fer myocardique dont le diagnostic était autrefois toujours tardif, au stade symptomatique, est maintenant disponible. Un signal à moins de 20 millisecondes (ms) traduit une surcharge en fer et à moins de 8 ms une surcharge sévère. Chez les patients thalassémiques, les valeurs de T2* et de fraction d'éjection systolique (FES) sont corrélées de manière significative et la probabilité de survenue dans l'année d'une atteinte cardiaque symptomatique est fonction de la valeur de T2*. La place de l'IRM cardiaque dans le suivi thérapeutique s'annonce majeure puisqu'en permettant une adaptation précoce de la chélation elle participe à la prévention des décès d'origine cardiaque. Elle doit maintenant être systématique, d'autant plus que chez les patients recevant une chélation, fer myocardique et intra-hépatique ne sont le plus souvent pas corrélés. Le T2* est en règle normal chez l'enfant âgé de moins de 10 ans recevant un traitement chélateur.

Enfin, l'importance de la surcharge martiale est proportionnelle au nombre de concentrés érythrocytaires transfusés. À partir des volumes transfusés, de l'hématocrite et/ou de l'hémoglobine des concentrés reçus, la **quantité de fer apportée par les transfusions**, exprimée en mg/Kg/j est en règle calculée tous les ans chez un patient polytransfusé.

* Auteur correspondant.
e-mail : isabelle.thuret@ap-hm.fr

2. Données récentes sur les médicaments chélateurs

Trois médicaments chélateurs du fer sont actuellement disponibles pour traiter une surcharge en fer post-transfusionnelle (tableau I) :

– la **déféroxamine** (DFO), prescrite depuis plus de 40 ans a bouleversé le pronostic vital des patients polytransfusés en particulier thalassémiques et permet, en perfusion IV continue, de réverser certaines atteintes cardiaques symptomatiques [1-3, 5] ;

– la **défériprone** (DFP), utilisée en clinique depuis plus de 20 ans bénéficie actuellement d'une AMM chez les patients thalassémiques âgés de plus de 10 ans, en cas d'échec ou d'intolérance à la DFO

Tableau I.
Principales caractéristiques des 3 chélateurs du fer

	Déféroxamine (DFO) 20-60 mg/kg/j 5-7 j/semaine Desféral®	Défériprone (DFP) 50-100 mg/kg/j Ferriprox®	Déférasirox (DFX) 10-40 mg/kg/j Exjade®
Voie d'administration	SC, IV, IM	PO	PO
½ vie	20 minutes	3 heures	8-16 heures
Excrétion	Urines + Selles	Urines	Selles
Action sur les ferritinémies	+++	++	+++
Action sur la CFH	+++	+	+++
Action sur le fer + cardiaque et la FES		+++ (DFP et DFP+DFO > DFO)	+ (doses de 30 à 40 mg/kg/j)
Toxicité	Locale (voie SC) Neurosensorielle Croissance Infections à Yersinia	Agranulocytose Articulaire Digestive Hépatique	Rénale Cutanée Digestive Hépatique
Statut 2008 : indications (AMM)	Surcharge martiale post-TF quelle que soit la pathologie sous-jacente.	Surcharge martiale post-TF des patients thalassémiques âgés de + de 10 ans si DFO contre-indiqué ou inadéquat	– Surcharge martiale post-TF des patients thalassémiques polytransfusés >6 ans – Pour les 2-6 ans, les patients moins transfusés ou souffrant d'autres maladies si DFO contre-indiqué ou inadéquat
Derniers développements		– Impact sur la survie – Associations DFP+ DFO : traitements combinés et alternés	– Amélioration des T2* cardiaques – Utilisation de plus fortes doses : 30-40 mg/kg/j (actuellement hors AMM)

CFH : concentration en fer hépatique, FES : fraction d'éjection systolique, TF : transfusion

du fait principalement de son profil de toxicité (risque d'agranulocytose). Son efficacité sur la **surcharge myocardique** estimée par le T2* et sur l'amélioration de la FES a été démontrée supérieure à celle du DFO dans une étude randomisée [6]. Un impact positif sur la prévention de la survenue d'événement cardiaque et sur la **mortalité cardiaque** a également été rapporté dans une très large étude rétrospective de patients thalassémiques [7]. L'amélioration de la survie observée parallèlement à la prescription croissante de la DFP est aussi argumentée par les études de mortalité des registres thalassémiques chypriote et anglais. Le **traitement combinant DFO et DFP** (prescription hors AMM), seule association de chélateurs étudiée (chez plus de 500 patients) est particulièrement efficace et peut être considérée comme le traitement de référence des patients thalassémiques lorsqu'un traitement renforcé, une « hyperchélation » pour une surcharge en fer sévère est indiqué : en particulier, en cas de surcharge en fer myocardique sévère, en relais précoce du DFO continu pour une atteinte cardiaque symptomatique ou pour améliorer les troubles du métabolisme glucidique [1-3]. Des données complémentaires précisant le risque d'agranulocytose respectif des traitements associant ou alternant les 2 médicaments sont attendues ;

– le **déférasirox** (DFX) chélateur oral pour lequel les essais cliniques chez l'homme ont débuté il y a 10 ans, s'est développé dans le cadre de grandes études contrôlées. Elles ont conduit à l'obtention d'une AMM en chélation de première ligne fin 2006 pour les patients atteints de thalassémie majeure. À plus long terme, les résultats des études ont souligné la nécessité d'**adapter** les doses de DFX aux apports transfusionnels d'une part et au but de la chélation d'autre part qui peut être de stabiliser (traitement préventif) ou de réduire (traitement curatif) la surcharge en fer [8]. L'adaptation des doses de DFX (en règle de 5 à 10 mg/Kg/j tous les 3 mois) permet une meilleure maîtrise de la surcharge quelle que soit la pathologie sous-jacente et nécessite assez fréquemment le recours à de plus **fortes doses** de DFX (jusqu'à 40 mg/Kg/ jour). C'est également avec des doses de 30 à 40 mg/Kg/j qu'une amélioration significative des valeurs de **T2* cardiaque** à 1 an de DFX a été montrée dans une étude incluant environ 200 patients âgés de plus de 10 ans, sans altération initiale de la FES [9]. L'utilisation de plus fortes doses de DFX et sa prescription à plus long terme (recul de 5 ans) ne se sont pas accompagnées d'une majoration de sa toxicité rénale, cutanée ou digestive ni d'effet délétère chez l'enfant sur la croissance staturo-pondérale [10]. Du fait de l'utilisation très large du DFX depuis sa commercialisation, de nouveaux effets indésirables, peu fréquents, ont été rapportés : tubulopathies rénales, cytolyses hépatiques sévères, ulcérations et hémorragies gastro-intestinales.

3. Conclusions

La prévention des atteintes cardiaques et l'amélioration de l'observance du traitement chélateur prescrit au long cours sont probablement les 2 voies principales conduisant actuellement à l'amélioration de la survie des patients présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle. L'usage des chélateurs oraux en particulier du DFX, administré en 1 prise quotidienne, est associé à un niveau élevé de satisfaction et de compliance vis-à-vis du traitement chélateur. Il est donc primordial de poursuivre la surveillance des décès, de leurs circonstances (cause, traitement chélateur contemporain) au sein des cohortes et registres nationaux des patients thalassémiques afin de documenter l'impact sur la survie

des nouvelles modalités de prise en charge. Il est encore difficile d'établir des recommandations précises et consensuelles sur les indications respectives des différents chélateurs du fer. Quel seuil de T2*cardiaque retenir pour intensifier la chélation par l'association DFO+DFP ? Quel traitement chélateur initier chez les jeunes enfants âgés de 2 à 6 ans ? Les critères établis chez les patients sous DFO, tel le seuil d'exposition au risque de décès cardiaque pour les ferritinémies > 2500 ng/ml, restent-ils valides sous chélateurs oraux ? De nombreux points sont en cours d'investigation. On rappellera enfin que la prescription des chélateurs oraux impose une surveillance médicale accrue du fait du risque vital des agranulocytoses liées à la DFP et de la nécessité d'une surveillance rénale sanguine et urinaire stricte pour les patients sous DFX.

Références

1. Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2nd Edition. Thalassemia International Federation (TIF) Dec 2007, www.thalassaemia.org.cy.
2. Standards for the clinical care of children and adults with thalassemia in the UK. 2nd edition 2008. www.ukts.org.
3. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare (PNDS), Juin 2008 : Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires <http://www.has-sante.fr>.
4. Cappellini D, Cohen A, Piga M, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL 670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
5. Borgna-Pignatti C, Rugulotto S, De Stefano, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;84:1187-93.
6. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomised controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;107:3738-44.
7. Borgna-Pignatti C, Capellini M, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107:3733-7.
8. Cohen AR, Glimm E, Porter J. Effects of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassemia major. *Blood* 2008;111:583-7.
9. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Efficacy and safety of Deferasirox (Exjade®) in reducing cardiac iron overload in patients with β -thalassemia major: results from the cardiac substudy of the EPIC trial. Presented at ASH, San Francisco, USA 2008, Abstract 955.
10. Piga A, Forni GL, Kattamis A, et al. Deferasirox (Exjade®) in pediatric patients with β -thalassemia: update of 4.7 year efficacy and safety from extension studies. Presented at ASH, San Francisco, USA 2008, Abstract 965.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Asplénie, Splénectomie, Infections
bactériennes, Thromboses

Asplénie : quels sont les risques après une splénectomie ? Quelle prophylaxie anti-infectieuse proposer ?

Asplenia: What are the risks after a splenectomy?
What anti-infectious prophylaxis proposes?

C. Picard^{1,2,3*}, B. Bader-Meunier⁴

¹ Centre d'étude des déficits immunitaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP,
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

² Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, INSERM U550,
Faculté de Médecine Necker, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France

³ Université Paris Descartes, Paris, France

⁴ Unité d'Immunologie Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

1. Asplénie/hyposplénie

Les causes d'asplénie ou hyposplénie sont multiples, elles peuvent être congénitales, secondaires à une radiothérapie, à un traitement ou bien à une chirurgie [1]. La présence anatomique de la rate avec l'identification de corps de Jolly au frottis sanguin définit l'asplénie fonctionnelle. L'asplénie congénitale peut être observée soit de façon isolée ou soit associée dans un syndrome malformatif, comme dans le syndrome d'Ivemark. Une splénectomie chirurgicale est effectuée après un traumatisme ou pour des raisons hématologiques et/ou auto-immunes (par exemple, sphérocytose héréditaire, purpura thrombocytopénique immunitaire, anémie hémolytique auto-immune etc.) [1, 2]. L'asplénie fonctionnelle se voit également lors de certaines maladies hématologiques malignes (ex. lymphomes), non-malignes (ex. sphérocytose héréditaire, drépanocytose, thalassémie majeure), secondaire à une réaction chronique du greffon contre l'hôte dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou secondaire à une corticothérapie prolongée [1, 2].

2. Rôle de la rate lors des infections bactériennes

La rate a un rôle central dans la protection contre les infections invasives bactériennes et certaines infections parasitaires [1] :

- 1) rôle dans la filtration des bactéries ou des parasites présents dans la circulation sanguine,
- 2) rôle dans la phagocytose des bactéries et des parasites opsonisés,
- 3) rôle dans la production d'anticorps et de composants du complément (ex. properdine),
- 4) rôle dans l'activation de composants du complément permettant l'opsonisation (facilitation à la phagocytose) bactérienne.

En cas de splénectomie, l'incidence du risque infectieux est

estimée à 0,23-0,42 % par an [3]. Ce risque est plus élevé chez le jeune enfant, il faut essayer dans la mesure du possible de ne pas splénectomiser un enfant avant l'âge de 5 ans. Le risque infectieux est également plus important au cours des 2-3 années suivantes la splénectomie (près de 30 % des épisodes infectieux se produisent après la première année après la splénectomie et 50 % dans les 2 premières années). Le risque infectieux varie aussi en fonction de la cause de l'asplénie, avec un risque supérieur lorsque l'asplénie est secondaire à un lymphome ou une thalassémie par rapport à une sphérocytose héréditaire [2]. Le risque infectieux le plus faible est retrouvé dans les splénectomies post-traumatiques [2].

3. Les germes

Les infections observées chez les patients aspléniques sont principalement des infections à bactéries encapsulées avec une incidence qui est 10-50 fois plus élevée que celle retrouvée dans la population générale. Les germes les plus fréquemment isolés par ordre de fréquence sont : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis* [4]. D'autres agents pathogènes ont pu être observés lors d'infections invasives à des fréquences plus élevées que la population générale : *Salmonella* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp, *Capnocytophaga canimorsus*, *Babesia microti*, *Plasmodium* spp [1]. Il est à noter que près de 15 % des infections systémiques chez les patients aspléniques sont polymicrobiennes.

4. L'éducation des patients et des familles

Les patients et leurs familles doivent être clairement informés [3] :

- qu'il y a un risque d'infections, et que ces infections peuvent mettre en jeu le pronostic vital ;
- que toute fièvre inexpiquée est une urgence médicale et doit conduire le patient à consulter dans les plus brefs délais et/ou à administrer un antibiotique par voie parentérale (cf. paragraphe sur l'antibiothérapie) ;

* Auteur correspondant.
e-mail : capucine.picard@nck.aphp.fr

- que le risque d'infection est plus élevé dans les 2 premières années après la splénectomie, mais qu'il est probablement présent pour de plus longues périodes et peut être tout au long de la vie ;
- qu'il est nécessaire d'informer les médecins traitants du patient qu'il est asplénique ;
- que le patient peut porter un bracelet ou une carte informant de son statut d'asplénique ;
- que les patients aspléniques doivent au mieux éviter des voyages ou sinon doivent prendre impérativement des précautions prophylactiques dans les zones où le paludisme ou la babésiose sont endémiques, en raison du risque vital de ces infections dues à ces protozoaires [1, 3].

5. L'antibioprophylaxie

La prophylaxie anti-bactérienne recommandée dans cette indication est la pénicilline V à cause de son spectre étroit et d'un risque de sélection de bactéries résistantes minime. L'utilisation de cet antibiotique a l'avantage de réserver l'utilisation des céphalosporines pour le traitement curatif. La posologie pédiatrique recommandée est de 100 000 UI/kg par jour jusqu'à 10 kg et de 50 000 UI/kg après 10 kg sans dépasser 2 MUI/j, à donner en 2 à 3 prises par jour [4]. La prophylaxie par pénicilline de l'enfant allergique n'est pas optimale : il est proposé du triméthoprim-sulfaméthoxazole ou de l'érythromycine. La durée de cette antibioprophylaxie est controversée ; il faut la maintenir au moins jusqu'aux 5 ans révolus de l'enfant asplénique et dans le cadre d'une splénectomie dans les 3 ans qui suivent ce geste [1, 5]. Si la compliance est bonne, le mieux est de poursuivre cette antibiothérapie le plus tard possible. La prophylaxie recommandée en cas de contact avec un individu présentant une infection invasive à *Neisseria meningitidis* : rifampicine 5 mg/kg matin et soir pendant 2 jours chez les enfants âgés de moins de 1 mois, rifampicine 10 mg/kg matin et soir pendant 2 jours chez les enfants de 1 mois à 12 ans, et 600 mg matin et soir pendant 2 jours chez l'adulte [1]. En cas d'allergie l'alternative est la spiramycine. La prophylaxie recommandée en cas de contact avec un individu avec une infection invasive à *Haemophilus influenzae* est la rifampicine 20 mg/kg matin et soir pendant 5 jours [1].

6. Antibiothérapie curative

En cas de fièvre chez un patient asplénique, une antibiothérapie empirique doit être proposée [1, 3]. Ces traitements antibiotiques empiriques ne sont que des propositions, et il faudra bien sûr les adapter à la documentation infectieuse :

- Une antibiothérapie parentérale par ceftriaxone 100 mg/kg/j en une fois (maximum 2 g),
- Pour les sujets allergiques aux bêta-lactamines le triméthoprim-sulphaméthoxazole ou la clindamycine sont des solutions alternatives.
- En cas de prévalence locale élevée de souches de pneumocoques résistantes à la pénicilline, le traitement empirique devra être fait en association avec de la vancomycine [3].

7. Les vaccins

L'asplénie ou l'hyposplénie ne sont pas des contre-indications à la vaccination avec des vaccins vivants ou tués. Les patients doivent impérativement recevoir une vaccination anti-pneumococcique, anti-haemophilus et anti-méningococcique [1,3,4,6]. Avant toute

splénectomie programmée, le patient doit recevoir ces vaccins dans les 2 semaines au plus tard précédant le geste chirurgical. Le vaccin conjugué anti-pneumocoque 7-Valent, ainsi que le vaccin anti-méningocoque du groupe C conjugué doivent être utilisés chez les enfants de moins de 2 ans. Ces vaccinations conjuguées doivent être réalisées également chez les patients âgés de plus de 2 ans et complétées par le vaccin anti-pneumococcique polysaccharide 23-valent et le vaccin anti-méningococcique non-conjugué quadrivalent A, C, Y, W-135, avec des rappels tous les 5 ans. La vaccination systématique contre *H. influenzae* de type b doit être réalisée chez les enfants non-vaccinés de plus de 5 ans (deux doses à 2 mois d'intervalle) et poursuivie chez les enfants déjà vaccinés avec un rappel tous les 10 ans. La vaccination annuelle anti-gripale doit être proposée chez le patient et sa famille pour réduire le risque d'infection bactérienne secondaire. Ces vaccinations sont moins efficaces lorsqu'elles sont effectuées dans les mois suivant un traitement par anti-CD20 chez les patients ayant une cytopénie auto-immune réfractaire aux traitements usuels.

8. Complications thrombo-emboliques de la splénectomie

Deux études cas-témoins concluent que la splénectomie est un facteur de risque de développer une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) 7 à 25 ans après splénectomie, quel que soit le motif de celle-ci [7,8]. Il existe un risque accru de survenue de thrombose splénique et/ou portale dans les jours suivant une splénectomie, particulièrement en cas de volumineuse splénomégalie ou de pathologies héréditaires du globule rouge [9]. La splénectomie augmente le risque de thrombose artérielle ou veineuse plusieurs années après sa réalisation dans certaines pathologies constitutionnelles du globule rouge, sphérocytose et β thalassémies notamment [10]. Enfin, rappelons la survenue quasi-constante de thrombose au décours d'une splénectomie dans la stomatocytose héréditaire, qui représente donc une contre-indication formelle à celle-ci. Une anticoagulation prophylactique brève doit donc se discuter au décours d'une splénectomie lorsqu'il existe des facteurs de thrombophilie (immobilisation prolongée, présence de facteur V ou II Leyden, anticorps anti-phospholipides...).

9. Conclusion

Les patients aspléniques ou hypospléniques sont à risque très élevé de développer des septicémies et/ou des méningites à germes encapsulés et en particulier à pneumocoque, soulignant le rôle primordial de la rate dans l'immunité antibactérienne encapsulée, très probablement par un rôle de clairance des bactéries opsonisées du sang par les cellules phagocytaires de la rate. Ces patients doivent bénéficier, pour prévenir ces infections pouvant être fatales d'une éducation, d'un traitement antibioprophylactique et de vaccinations anti-pneumococcique, anti-haemophilus et anti-méningococcique régulières. Et enfin, le risque de complications thrombo-emboliques ne doit pas être méconnu lorsque l'indication de splénectomie est posée.

Références

1. Price E, Dutta S, Blanchette VS, et al., The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:597-603.

2. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:105-21.
3. Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol* 2003;71:319-26.
4. Legrand A, Bignon A, Borel M, et al. Prévention du risque infectieux post-opératoire chez les patients splénectomisés. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:807-13.
5. de Montalembert M, Lenoir G. Antibiotic prevention of pneumococcal infections in asplenic hosts: admission of insufficiency. *Ann Hematol* 2004;83:18-21.
6. Mourtzoukou EG, Pappas G, Pappas G, et al. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *Br J Surg* 2008;95:273-80.
7. Hoepfer MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, et al. Pulmonary hypertension after splenectomy? *Ann Intern Med* 1999;130:506-9.
8. Jais X, Ios V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60:1031-4.
9. Krauth MT, Lechner K, Neugebauer EA, et al. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention--an unresolved issue. *Haematologica* 2008;93:1227-32.
10. Schilling RF, Gangnon RE, Traver MI. Delayed adverse vascular events after splenectomy in hereditary spherocytosis. *J Thromb Haemost* 2008;6:1289-95.

REPRODUCTION INTERDITE



Obésité maternelle et allaitement

Maternal obesity and breastfeeding

R. Hankard

Pédiatrie Multidisciplinaire-Nutrition de l'Enfant, Inserm CIC 802, CHU Poitiers, France

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Croissance, Allaitement, Nutrition, Obésité

L'obésité touche 12,4 % de la population adulte en France selon les résultats de l'enquête Obépi 2006. Ce chiffre va croissant d'année en année bien que pour la première fois l'accroissement triennal soit passé sous la barre des 10 %. Cette obésité concerne toutes les classes d'âges et en particulier les femmes en âge de procréer. Toujours selon Obépi la proportion de femmes obèses passe de 3,8 % pour les 15-24 ans, à 9,8 % pour les 25-34 ans et 14,7 % pour les 35-44 ans. Sur 1 432 femmes qui ont accouché au CHU de Poitiers entre le 1^{er} mars et le 31 octobre 2005, 10 % étaient obèses, c'est-à-dire avec un indice de masse corporelle (IMC) avant grossesse ≥ 30 kg/m², et 16 % étaient en surpoids ($25 < \text{IMC} \leq 30$ kg/m²).

L'impact de l'obésité sur l'allaitement maternel reste encore mal connu. Les femmes obèses allaitent moins [1]. À 48 h de vie, la réponse de la prolactine à la succion est diminuée chez les femmes obèses par rapport aux femmes qui ne le sont pas [2]. Des arguments physiologiques s'opposent donc à l'allaitement mais pas uniquement. Les femmes obèses rencontrent aussi plus de difficultés à l'allaitement [3].

Dans une étude prospective cas-témoins récente nous avons évalué les pratiques d'allaitement, les perceptions et la croissance des nouveau-nés dans les 3 premiers mois de vie [4]. Les critères d'inclusion étaient : 1) un accouchement au CHU de Poitiers ; 2) un enfant à terme (ffl ≥ 37 SA) ; 3) une maman ayant donné son accord de participation quels que soient son âge, son ethnie, son niveau d'étude, sa parité ; 4) une maîtrise du français permettant la conduite d'une enquête. Le groupe obèse incluait des femmes avec IMC ffl ≥ 30 kg/m² avant la grossesse et le groupe non obèse des femmes avec un IMC compris entre 19 et 25 kg/m². L'appariement incluait : 1) le mode d'allaitement ; 2) l'origine ethnique ; 3) la parité (séparation des primipares et des multipares) ; 4) l'âge (± 5 ans) ; 5) le niveau d'étude.

Les femmes obèses choisissaient moins souvent d'allaiter leur enfant que les femmes avec un IMC normal (48 % vs 64 %, $p < 0,05$) (fig. 1). La pudeur était la cause la plus fréquemment exprimée comme frein à l'allaitement chez les femmes obèses. Les femmes non obèses exprimaient juste qu'elles ne le souhaitaient pas et venaient dans plus de 80 % des cas de familles où un allaitement artificiel était pratiqué. Parmi les 1432 femmes, 111 femmes obèses ont été appariées à 111 femmes non obèses. L'allaitement maternel exclusif était moins fréquent à 1 mois et à 3 mois chez les femmes

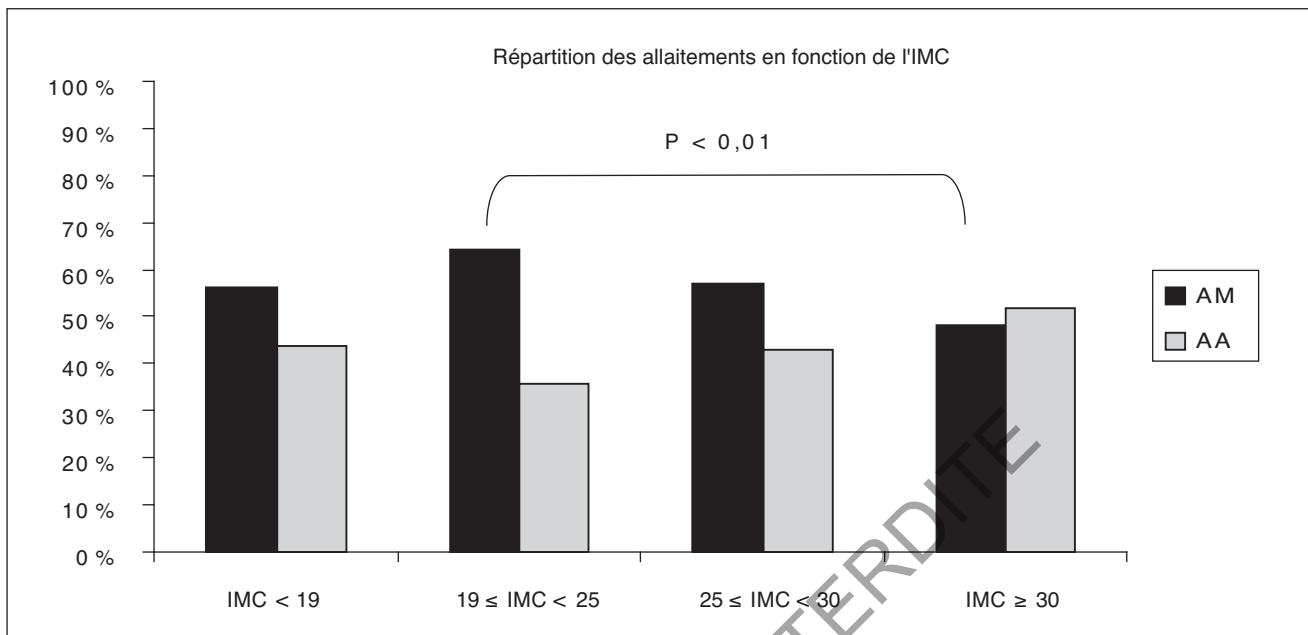
obèses que chez les femmes qui ne l'étaient pas (fig. 2). Cependant malgré les difficultés qu'elles rencontraient plus fréquemment dans l'allaitement (crevasses, fatigue, début d'allaitement difficile), l'allaitement maternel mixte n'était pas moins fréquent chez les femmes obèses que chez les femmes qui ne l'étaient pas. Autre fait marquant : la perte de poids en maternité était plus marquée chez les enfants nés de femmes obèses qui allaitaient en comparaison avec ceux qui recevaient un allaitement artificiel. De façon identique la prise de poids à 1 mois était inférieure chez ces mêmes enfants.

Dans une autre étude non publiée nous nous sommes intéressés aux arrêts précoces de l'allaitement maternel définis ici par un arrêt dans les 10 premiers jours de l'enfant. Ceux-ci représentent 7 % de la population étudiée, soit 400 femmes. Il n'existait aucune différence entre les femmes obèses et celles qui ne l'étaient pas pour la fréquence d'un arrêt précoce d'allaitement. Ces données suggèrent que lorsque la décision d'allaiter est prise, les femmes obèses n'abandonnent pas plus que les femmes non obèses. Compte tenu des difficultés mises en évidence dans le premier travail on peut même penser qu'elles restent plus fermement attachées à l'allaitement.

Au total il apparaît que la femme obèse est une personne « à risque » de ne pas initier ou d'interrompre l'allaitement maternel. Bien que la décision d'allaitement repose sur l'environnement d'allaitement de la mère, l'obésité constitue un facteur défavorable supplémentaire. La promotion de l'allaitement fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé [5]. Ces travaux engagés à renforcer l'accompagnement pré- et post-natal des mères obèses qui doit dans tous les cas éviter toute démarche culpabilisante pour la future mère. Si l'allaitement maternel constitue le mode d'alimentation le plus adapté au nourrisson, l'effet protecteur de l'allaitement maternel sur la constitution d'une obésité chez l'enfant reste débattu à l'heure actuelle et ne peut constituer un argument auprès des futures mères [6]. Inversement l'argument que leur lait « est trop riche » doit aussi être combattu. Comme le souhait d'allaiter dépend beaucoup de l'environnement allaitant familial, il existe sûrement une place pour une promotion de l'allaitement dirigée vers les adolescentes.

La moindre prise de poids chez les enfants nés de mère obèse à 1 mois concerne tout particulièrement les pédiatres. En effet l'annonce d'un poids en deçà de la norme inquiète la mère et peut contribuer à la décision d'arrêt de l'allaitement maternel

* Auteur correspondant.
e-mail : r.hankard@chu-poitiers.fr



AM : allaitement maternel
AA : allaitement artificiel

Figure 1. Choix du mode d'allaitement selon la corpulence de la mère.

Étude réalisée sur 1 432 des 1 561 femmes ayant accouché entre mars et octobre 2005 au CHU de Poitiers dont l'indice de masse corporelle (IMC) avant grossesse était calculable. Un IMC < 19 kg/m² marque une insuffisance pondérale, entre 25 et 30 kg/m² un surpoids, et une obésité si supérieur à 30 kg/m².

exclusif. Il existe peu de données sur la composition du lait de la femme obèse. La moindre prise de poids initiale pourrait être un élément de régulation transgénérationnelle de la corpulence qui s'opposerait à l'héritabilité du trait obésité. Il faut donc savoir rassurer ces mères obèses pour maintenir l'allaitement qu'elles souhaitent, tant les facteurs psychologiques négatifs sont présents.

Dans une perspective plus large ce travail contribue à la meilleure connaissance du problème de santé publique que constitue l'obésité. Il explore des facteurs qui peuvent contribuer à la « programmation » d'un individu à devenir obèse et à développer des complications de l'obésité dont on sait qu'elle débute dès la vie fœtale. L'étude de ces facteurs est au centre de la thématique « Nutrition, facteurs fœtaux et post-natals et maladies chroni-

ques » de l'Inserm CIC 802 du CHU de Poitiers qui aborde ces aspects simultanément chez l'enfant (Pr Régis Hankard) et chez l'adulte (Pr Samy Hadjadj).

Remerciements

À M^{lles} Kriss Blanchard et Clarisse Multon, qui ont réalisé leurs mémoires de sage-femme sur ces études, à Mesdames Lorraine Savoyant-Piguel (Internes DES Pédiatrie), Patricia Christin (CCA Pédiatrie), Emmanuelle Descombes-Baroso (PH Pédiatrie), Valérie Goua (PH Gynéco-obstétrique) et Marie-José Perez (PH Pédiatrie) et bien entendu aux mères qui ont accepté de participer à ces enquêtes.

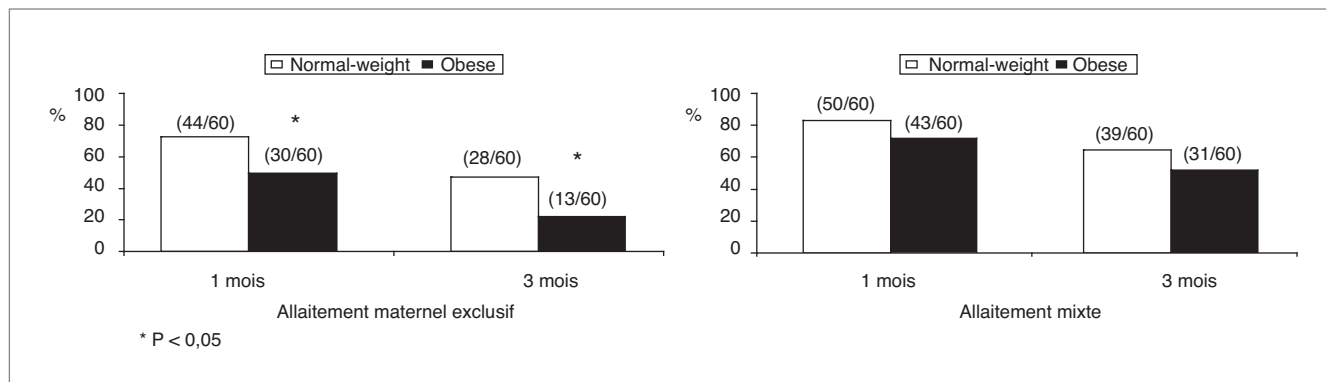


Figure 2. Poursuite de l'allaitement maternel.

Références

1. Li R, Jewell S, Grummer-Strawn L. Maternal obesity and breastfeeding practices. *Am J Clin Nutr* 2003;77:931-6.
2. Rasmussen KM, Kjolhede CL. Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum. *Pediatrics* 2004;113:e465-71.
3. Baker JL, Michaelsen KF, Rasmussen KM, et al. Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1579-88.
4. Mok E, Multon C, Piguel L, et al. Decreased full breastfeeding, altered practices, perceptions, and infant weight change of prepregnant obese women: a need for extra support. *Pediatrics* 2008;121:e1319-24.
5. Allaitement maternel. Mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant. HAS (www.has.fr), 2002.
6. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005;330:1357.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Femme enceinte, Obésité,
Éducation thérapeutique

Prévention de l'obésité de l'enfant par un programme d'éducation thérapeutique chez la femme enceinte obèse ou en surpoids

Preventing childhood overweight by prenatal education of overweight or obese pregnant women

S. Parat*, V. Nègre, F. Lorenzini, E. Cosson, M. Tauber, A.-M. Bertrand, A. Rodrigues,
P. Valensi, M. Uzan, A. Lapillonne, J.-J. Altman, M. Dabbas, C. Elie

*Maternité, Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris,
France*

La période foetale et la première enfance ont été reconnues comme critiques dans le développement de l'obésité de l'enfant [1,2]. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés à ces périodes : obésité maternelle, tabagisme, diabète, anomalies de la croissance foetale, prise de poids excessive pendant la grossesse. Après la naissance, une croissance post-natale accélérée dans les 2 premières années ou seulement les 6 premiers mois, constitue un facteur d'obésité infantile quel que soit le poids de naissance de l'enfant. L'allaitement maternel, particulièrement s'il est prolongé au moins 3 mois, est démontré comme étant un facteur protecteur d'obésité.

1. L'obésité maternelle

Définie comme un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² avant la grossesse, l'obésité maternelle est reconnue facteur de risque d'obésité infantile dans plusieurs études épidémiologiques [3-5]. Ce risque existe mais à un moindre degré chez les femmes en surpoids (IMC supérieur à 25 kg/m²) [3]. L'explication physiologique est complexe et repose sur au moins trois hypothèses probablement plus ou moins associées entre elles : hypothèse génétique, rôle de l'environnement intra-utérin et de l'environnement familial.

Le rôle de l'environnement intra-utérin apparaît désormais de plus en plus important, comme en témoigne le risque augmenté de malformation foetale si la mère est obèse et ceci en dehors de tout diabète maternel. Au cours de la deuxième partie de la grossesse, la résistance à l'insuline est particulièrement augmentée chez la femme obèse, majorant le risque d'exposition du fœtus au glucose, aux acides gras libres et acides aminés branchés, surtout dans la période post-prandiale. Ce contexte métabolique est souvent responsable d'une augmentation de la croissance foetale, qui pourrait également « programmer » le fœtus, en agissant sur les organes impliqués dans la régulation de l'appétit ou de la dépense énergétique (hypothalamus, tissu adipeux) et favoriser la prise de poids post-natale.

2. Prévention durant la grossesse des femmes obèses et en surpoids

Il existe actuellement dans la littérature peu d'études qui ont eu pour objectif de tester une intervention pendant la grossesse afin de réduire le risque d'obésité infantile.

L'étude de Kral et al [5] rapporte une prévalence très élevée d'obésité infantile (60 %) chez des enfants dont les mères présentent une obésité morbide sévère (IMC moyen de 48 kg/m²). Cette étude montre que la prise en charge chirurgicale de l'obésité entre 2 grossesses influence non seulement l'IMC maternel (diminué à 31 kg/m²), mais aussi la prévalence de l'obésité infantile (35 %) chez les enfants suivants.

Dans une étude randomisée chez des femmes présentant un diabète gestationnel, il a été montré qu'une intervention avec des contrôles étroits de la glycémie, comparée à une intervention minimale, permet une diminution de 36 % du risque de surpoids des enfants à 9 ans [6].

Deux études dont le but est la prévention de prise de poids excessive dans une population de femmes enceintes, montrent des résultats contradictoires. L'étude de Polley et al. [7] montre, après information nutritionnelle, une prise de poids moindre pendant la grossesse chez des femmes de poids normal, alors qu'elle est plutôt augmentée, mais de façon non significative, chez la femme en surpoids. L'étude d'Olson et al. [8] montre par contre une diminution significative de la prise de poids pendant la grossesse, chez les femmes de bas niveau socio-économique et les femmes en surpoids. La méthodologie de cette deuxième étude permettait d'ailleurs une plus grande participation de la patiente. L'évolution pondérale des enfants n'a été étudiée dans aucune de ces études. Le concept d'éducation thérapeutique semble primordial pour la prise en charge des patientes en surpoids et obèses. Ses avantages chez les femmes enceintes diabétiques ont été démontrés [9]. Mais, bien que très efficace dans la prise en charge des patientes en surpoids, ce concept d'éducation thérapeutique n'a jamais été évalué chez la femme enceinte obèse ou en surpoids.

En formulant l'hypothèse qu'une action préventive précoce permettrait d'améliorer l'environnement métabolique foetal et de

* Auteur correspondant.
e-mail : sophie.parat@nck.aphp.fr

prévenir l'obésité infantile, la prise en charge optimisée de la femme enceinte obèse ou en surpoids doit s'appuyer préférentiellement sur un programme d'éducation thérapeutique.

Nous avons débuté dans ce but une étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, dont l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris est le promoteur. Les femmes enceintes obèses ou en surpoids consultant dans une des maternités participantes sont informées de l'étude et en cas d'acceptation, sont randomisées en deux groupes :

- le groupe traité reçoit, dès l'inclusion et jusqu'à 2 mois après l'accouchement, une prise en charge spécifique sous forme de 2 consultations diététiques individuelles (26 semaines d'aménorrhée (SA) et 32 SA) et de 4 séances collectives d'éducation thérapeutique (20 SA, 28 SA, 35 SA et 2 mois après l'accouchement) ;
- le groupe contrôle bénéficie de la prise en charge proposée habituellement dans les maternités pour une femme obèse ou en surpoids, consistant en une consultation diététique individuelle systématique à 26 SA.

La recherche d'un diabète gestationnel est réalisée chez toutes les patientes à 24 SA.

L'action thérapeutique éducative n'est pas une simple information, dont on connaît le caractère inutile et parfois stigmatisant. La formation des équipes impliquées a porté sur les connaissances, pour une homogénéisation des messages, en évitant les discours normatifs et culpabilisants, car une femme enceinte en surpoids ou obèse est avant tout une femme enceinte. Ces équipes sont aussi formées à l'éducation thérapeutique, qui permet de rechercher avec les patientes leurs motivations et leurs ressources. Le but est d'impliquer les femmes enceintes dans une dynamique prenant en compte à la fois leur situation de grossesse et leur statut pondéral. C'est pourquoi les séances sont structurées, cadrées, et évaluées. Les compétences à atteindre pour les femmes sont : connaître les bases d'une alimentation équilibrée, pouvoir composer un repas équilibré, diminuer la consommation en graisses saturées, connaître les bienfaits d'une activité physique pendant la grossesse. Les deux dernières séances permettent d'appréhender les besoins du nouveau-né, de connaître les bases de son alimentation (maternelle ou artificielle), les bases de l'alimentation du nourrisson et de la diversification alimentaire.

Dans les 2 premières années de vie, le recueil des informations est fait par entretiens téléphoniques réguliers, permettant d'obtenir le poids et la taille généralement mesurés et notés sur le carnet de

santé, ainsi que l'évolution de l'alimentation, afin de déterminer la durée de l'allaitement maternel exclusif ou non, et l'âge de la diversification.

Une consultation pédiatrique à 2 ans permet un examen clinique de l'enfant avec la mesure de son poids, de sa taille, de son périmètre abdominal et de sa tension artérielle.

Le critère principal de jugement est le pourcentage d'enfants présentant une accélération de gain pondéral dans les deux premières années, facteur principal de risque d'obésité dans l'enfance, comparé entre les 2 groupes. Les critères secondaires sont d'autres marqueurs de l'obésité infantile (IMC à 2 ans, gain pondéral entre 0 et 6 mois) ; les complications de la grossesse et de l'accouchement ; l'alimentation de l'enfant (durée d'allaitement maternel, apports caloriques à 4 mois, âge de la diversification alimentaire) ; les effets de l'éducation thérapeutique sur la mère à 2 ans (IMC, diabète de type 2, anomalies lipidiques).

Références

1. Charles MA Nutrition précoce et devenir pondéral des enfants. *Ann Endocrinol* 2005;66:2511-8.
2. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F et al. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984;39:129-35.
3. Whitaker R. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early infancy. *Pediatrics* 2004;114:e29-e36.
4. Li C, Kaur H, Choi WS, et al. Additive interactions of maternal prepregnancy BMI and breast-feeding on childhood overweight. *Obes Res* 2005;13:362-71.
5. Kral JG, Biron S, Simard S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics* 2006;118:e1644-9.
6. Malcom J, Lawson M, Gaboury I et al. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diab Med* 2006;23:565-70.
7. Polley B, Wing R, Sims C. Randomized controlled trial to prevent excessive weight gain in pregnant women. *Int J Obes* 2002;26:1492-505.
8. Olson CM, Strawderman MS, Reed RG et al. Efficacy of an intervention to prevent excessive gestational weight gain. *J Obstet Gynecol* 2004;191:530-6.
9. Crowther C, Hiller J, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.

Prévention de l'obésité de l'enfant : l'expérience de l'Aquitaine

Prevention of childhood overweight and obesity program of Aquitaine region, France

H. Thibault^{1,2*}, C. Carriere¹, M. Baine¹, M. Ruello³, C. Delmas⁴, S. Atchoarena⁴,
J.-Y. Devaud⁵, B.-A. Baratchart⁶, S. Maurice-Tison¹

¹ INSERM, U897, ISPED, Université Victor-Segalen, Bordeaux 2, 146, rue Léo-Saignat
33076 Bordeaux Cedex France

² Réseau de prévention et de prise en charge de l'obésité de l'enfant en Aquitaine (REPOP
Aquitaine) Bordeaux

³ URCAM d'Aquitaine

⁴ Rectorat Académie de Bordeaux

⁵ DRDJS Aquitaine

⁶ DRASS Aquitaine

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Obésité, Nutrition,
Activité physique

Le Programme Nutrition, Prévention et Santé des Enfants et Adolescents en Aquitaine, est une déclinaison originale du PNNS sur la cible des enfants et des adolescents.

En se basant sur les objectifs, les axes stratégiques et les outils du PNNS 1 (2001-2005) et du PNNS 2 (2006-2010) [1, 2] ce programme met en place depuis novembre 2004, des actions coordonnées sur le thème « nutrition, prévention et santé » chez l'enfant et l'adolescent afin d'améliorer leur comportement en termes d'alimentation et d'activité physique, et de stabiliser la prévalence de l'obésité de l'enfant en région Aquitaine.

Ce programme se décline en 3 axes :

- le dépistage précoce, la prévention et la prise en charge de l'obésité de l'enfant : mobilisation et dynamisation des acteurs en région aquitaine ;
- l'amélioration de l'offre alimentaire en milieu scolaire et périscolaire ;
- la mise en place d'actions pédagogiques sur l'alimentation et l'activité physique en direction des enfants, de leur famille et de leur entourage éducatif et médical.

1. Une forte mobilisation des partenaires

L'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie d'Aquitaine (URCAM) est le maître d'ouvrage de ce programme mené en partenariat avec la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales, le Rectorat de l'Académie de Bordeaux et les Inspections académiques, la Direction Régionale de la Jeunesse et des Sports Aquitaine (DRDJS), l'Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement (ISPED), Université Victor-Segalen, Bordeaux 2 et l'INSERM U 897, les Comités d'éducation pour la santé d'Aquitaine (CODES et CRAES), la Ligue contre le Cancer, la Mutualité Française, les villes PNNS et en particulier la ville de Bordeaux, le conseil régional et les conseils généraux d'Aquitaine, ainsi que le

réseau de prévention et de prise en charge de l'obésité de l'enfant (Répop) Aquitaine, ainsi que de nombreux autres partenaires institutionnels et associatifs.

2. Actions mises en place dans le cadre du programme sur chacun des axes

2.1. Dépistage de l'obésité infantile

Le dépistage du surpoids et de l'obésité est réalisé dans le cadre des bilans de santé prévus en milieu scolaire, par les médecins et les infirmières de l'Éducation Nationale, de la ville de Bordeaux et des services de PMI. Ainsi, chaque année, plus de 70 000 élèves bénéficient d'un dépistage du surpoids et de l'obésité, réalisé par les médecins et les infirmières de l'Éducation Nationale et de la ville de Bordeaux.

Le dépistage a été optimisé et ses modalités harmonisées grâce aux outils du PNNS (disques IMC, courbes de corpulence, guides nutrition...) [3,4] largement diffusés au cours des sessions de sensibilisation et de formation des professionnels.

Une stratégie de dépistage précoce et de prise en charge initiale des enfants en surpoids ou obèses ou à risque de le devenir a été mise en place [5] : les enfants dépistés sont adressés à leur médecin traitant, en lien, en Gironde, avec le réseau de prévention et de prise en charge de l'obésité de l'enfant (RéPOP) [6].

2.2. Amélioration de l'offre alimentaire en milieu scolaire

Depuis 2004, dans les écoles maternelles et primaires, un travail important a été réalisé autour de la collation du matin, du petit déjeuner, du goûter et des en-cas dans les cartables. En effet, le Programme Nutrition, Prévention et Santé des Enfants et Adolescents en Aquitaine, en s'appuyant sur les recommandations du PNNS et sur l'avis d'experts tels que l'AFSSA, a permis la diffusion de recommandations spécifiques à ce sujet, validées par le Recteur de l'académie de Bordeaux et accompagnées de plaquettes à destination des parents et des enseignants.

* Auteur correspondant.
e-mail : HeleneThibault@aol.com

Les premiers résultats de l'enquête réalisée en 2007-2008 sont encourageants montrant une diminution de l'organisation de collations matinales par les enseignants et une amélioration de sa composition.

L'action « amélioration de l'offre alimentaire avec accompagnement pédagogique dans des collèges et lycées d'Aquitaine » s'intéresse depuis 2007 à la composition des aliments et boissons vendus dans les foyers des élèves d'une trentaine d'établissements scolaires. Il s'agit d'encourager la consommation de fruits, petits pains et eau comme le recommande le PNNS. Un accompagnement sous forme d'actions d'éducation à la santé auprès des jeunes collégiens et lycéens sur le thème de la nutrition, est mené conjointement par le CODES, la Ligue contre le cancer et la Mutualité Française. Pour l'évaluation de cette action il a été défini un groupe d'établissements témoins et un groupe d'établissements pilotes.

2.3. Mise en œuvre d'actions pédagogiques

Dans les établissements scolaires du premier degré, plus de 6000 élèves ont déjà pu bénéficier d'actions pédagogiques nutrition. Par ailleurs, plus de 400 enseignants du primaire et personnels de restauration scolaire aquitains ont été sensibilisés et formés aux recommandations du PNNS et à ses enjeux pour la santé des enfants et adolescents. Ces actions ont été mises en place par le réseau du CRAES et des CODES (Comité Départemental d'Éducation à la Santé) en lien avec les infirmières et médecins de l'Éducation Nationale ainsi que les équipes éducatives, les collectivités locales impliquées et les organismes d'Assurance Maladie.

3. Actions en éducation physique et sportive (EPS) et en direction des milieux sportifs et périscolaires

L'enseignement de l'EPS a été adapté pour les élèves en surpoids et obèses, grâce à l'élaboration d'un certificat médical spécifique, destiné aux professeurs.

En Gironde, en lien avec le réseau Répop, les enfants en surpoids ou obèses peuvent bénéficier d'ateliers d'activité physique adaptée. Depuis la fin 2006, afin d'assurer la cohérence des messages dans les différents lieux d'activités des enfants, environ 200 responsables de structures d'Accueil collectif de mineurs ont été également sensibilisés, et des plaquettes sur les recommandations nutritionnelles pour les enfants et adolescents pratiquant une activité physique et leurs encadrants ont été réalisées et diffusées dans les milieux sportifs et périscolaires.

4. Implication des collectivités locales et territoriales

Des contacts ont été engagés en direction des collectivités territoriales et des responsables de la restauration scolaire, afin de développer une approche globale relative à la qualité nutritionnelle et à l'équipement des établissements scolaires en fontaines à eau. Au plan national le PNNS développe en effet une stratégie de mobilisation des collectivités territoriales avec les dispositifs « villes actives du PNNS » et « Départements actifs du PNNS ». Ainsi en Aquitaine, 8 communes et communautés de communes se sont déjà engagées et devraient prochainement être rejointes par d'autres communes, communautés de communes et départements de la région.

5. Le réseau de prévention et de prise en charge de l'obésité de l'enfant, RéPOP

Le réseau RéPOP Aquitaine, mis en place depuis septembre 2006 en Gironde, propose aux enfants en surpoids ou obèses et à leur famille une prise en charge de proximité (un suivi médical régulier par le médecin habituel de l'enfant ou un médecin membre du RéPOP) et multidisciplinaire (possibilité de suivi diététique, suivi psychologique, atelier d'activité physique adaptée ...). De septembre 2006 à janvier 2009, le RéPOP et ses 340 professionnels de santé libéraux et institutionnels (225 médecins, 39 diététiciennes, 47 psychologues, 15 kinésithérapeutes ...) ont pris en charge plus de 700 jeunes patients.

Des liens privilégiés sont établis avec les acteurs du programme nutrition prévention et santé des enfants et adolescents en Aquitaine notamment les médecins et infirmières de l'éducation nationale et de la ville de Bordeaux et les médecins de PMI impliqués dans le dépistage.

6. Évaluation

Préalablement à ces actions, différentes enquêtes menées en 2004-2005 par l'ISPED (Université de Bordeaux 2) en lien avec le Rectorat de l'académie de Bordeaux et les Inspections académiques ont permis de faire un état des lieux de la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents et de leurs habitudes en termes d'alimentation et d'activité physique. La reconduction de ces enquêtes pour évaluer l'impact du programme a débuté en 2007-2008, et les premiers résultats sont encourageants.

7. Quelques résultats des enquêtes « état des lieux »

7.1. Enquête CE2 2004-2005 (enfants de 8-9 ans)

Sur un échantillon représentatif de 2763 élèves de CE2, selon les références internationales, 15,3 % des enfants présentent un surpoids (obésité incluse), contre 18 % au niveau national [7]. Le taux d'enfants en surpoids est plus important dans les zones ZEP notamment dans la ville de Bordeaux ainsi que dans les communes rurales. Par ailleurs, si moins de 4 % des élèves de CE2 déclaraient ne pas avoir pris de petit déjeuner le jour de l'enquête, 44,5 % des enfants interrogés avaient un en-cas dans leur cartable le jour-même. Cette même enquête est prévue de nouveau en 2008-2009.

7.2. Étude de la corpulence, de l'activité physique et des habitudes alimentaires et de vie des collégiens et lycéens scolarisés en Aquitaine en 2004-2005

Sur un échantillon de 2533 collégiens et lycéens (lycées généraux professionnels) d'Aquitaine, 8 % des élèves interrogés déclaraient ne jamais prendre de petit déjeuner alors que 48,5 % déclaraient en prendre un tous les matins. Concernant les boissons, en dehors des repas, 62 % déclaraient consommer des sodas ou sirops, 23 % du lait et 13 % uniquement de l'eau.

Cette enquête a montré également que les élèves de lycée général sont significativement moins fréquemment en surpoids ou obèses que les élèves de collège et de lycée professionnel et a retrouvé un taux de surpoids supérieur pour les élèves de niveau socio-économique moins favorisé et de milieu rural (moins de 2000 habitants). L'analyse spécifique des données des adolescents scolarisés en

classe de 3^e indique une prévalence de surpoids, obésité incluse, de 15 % (selon les références internationales), soit un taux un peu inférieur aux données nationales établies en 2001-2002 pour cette tranche d'âge [8].

7.3. État des lieux sur l'offre alimentaire dans les collèges et lycées en 2004-2005

Cette enquête [9] a été réalisée auprès de 451/536 établissements scolaires du secondaire d'Aquitaine en 2004-2005, avant la date d'application de la suppression des distributeurs automatiques prévue dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. En 2004-2005 il y avait des distributeurs automatiques dans 196 des établissements répondants (44 %). Ils se trouvaient majoritairement dans les lycées généraux (88 %), et professionnels (81 %) et moins souvent dans les collèges (21 %).

Une vente d'aliments et de boissons dans l'enceinte scolaire était organisée dans 283 établissements (63 %), le plus souvent dans les foyers des élèves ou les maisons des lycéens. Dans ce cas les produits vendus s'éloignaient des recommandations, puisque la chocolatine (ou pain au chocolat) était l'aliment prédominant (75 %), suivie des barres chocolatées.

8. Communication

Une stratégie de communication générale permet d'accompagner l'ensemble du programme de manière à assurer la cohérence de l'action tout en favorisant une bonne mobilisation de tous sur le terrain, grâce en particulier à son site Internet <http://www.nutritionfantaquitaine.fr/>. Les résultats complets des enquêtes sont consultables sur le site.

Ce programme a reçu l'autorisation d'utiliser le logo du PNNS pour ses différents outils depuis 2005.

En 2006 ce programme a reçu le prix de l'OMS Europe pour la lutte contre l'obésité infantile.

Références

1. Hercberg S, Chat-Yung S, Chaulia M. The French National Nutrition and Health Program: 2001-2006-2010. *Int J Public Health* 2008;53:68-77.
2. Girardet JP, Bocquet A, Bresson JL, et al. Le programme national nutrition santé (PNNS) : quels effets sur la santé des enfants ? *Arch Pédiatr* 2009;16:3-6.
3. Thibault H, Noirot L. Un kit pour calculer et interpréter l'indice de masse corporelle. *Le Concours Médical* 2007;129:1174.
4. Duchène C, Thibault H. Évaluer et suivre la corpulence des enfants. In: INPES; 2003.
5. Thibault H, Rolland-Cachera MF. Stratégies de prévention de l'obésité chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2003;10:1100-8.
6. Thibault H, Desbrest Bastet M, Ducos G, et al. Pratiques et attentes des médecins généralistes, une enquête du réseau Repop Aquitaine. *Le Concours Médical* 2007;129:1181.
7. Rolland-Cachera MF, Castetbon K, Arnault N, et al. Body mass index in 7-9-y-old French children: frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1610-6.
8. De Peretti C, Castetbon K. Surpoids et obésité chez les adolescents scolarisés en classe de troisième. DREES - Étude et résultat 2004;283.
9. Carriere C, Thibault H, Saubusse E, et al. Modalités de l'offre alimentaire (hors restauration scolaire) dans les collèges et lycées d'Aquitaine : Évolution entre 2004 et 2005 en application de la loi de santé publique du 9 août 2004. *Cahiers de nutrition et de diététique* 2008;43:147-51.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Obésité, Croissance pondérale, Insulinorésistance, Syndrome métabolique

La macrosomie non diabétique et une croissance postnatale précoce rapide protègent les enfants obèses de l'adiposité tronculaire et de l'insulinorésistance

High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance

N. Bouhours-Nouet*, F. Gatelais, S. Dufresne, S. Rouleau, R. Coutant

Service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatrique, CHU Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex, France

L'épidémie d'obésité représente un véritable problème de santé publique en France et dans le monde entier. La prévalence du surpoids et de l'obésité s'accroît depuis plusieurs décennies dans la plupart des pays développés. En France, le surpoids concerne un enfant sur 6 en moyenne, et près d'un adulte sur 2. L'obésité infantile a un retentissement psychosocial important et est associée à des conséquences néfastes sur la santé à l'âge adulte : obésité persistante, syndrome métabolique, maladies cardiovasculaires... En raison de l'ampleur du problème, les stratégies visant à cibler parmi les enfants obèses ceux qui ont un risque important de complications organiques à l'âge adulte, ou dans la population pédiatrique générale les enfants les plus à risque de développer une obésité future, sont donc intéressantes pour limiter les conséquences de l'obésité infantile.

Les modèles expérimentaux chez l'animal – de dénutrition ou surnutrition maternelle et/ou postnatale – et les études épidémiologiques humaines les plus récentes, mettent clairement en évidence l'origine foetale ou périnatale de la « programmation » de l'obésité ultérieure de l'enfant et de l'adulte. Par exemple, le petit poids de naissance est associé au risque de survenue d'obésité (avec répartition tronculaire préférentielle de la masse grasse), de syndrome métabolique, de complications cardiovasculaires et de diabète de type 2 à l'âge adulte [1]. L'insulinorésistance et les autres éléments du syndrome métabolique ont déjà été observés chez des adultes jeunes et chez des enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU), obèses ou non [2]. Pour certains, l'absence de rattrapage pondéral entre 0 et 2 ans (mais une croissance pondérale rapide ensuite) joue un rôle néfaste dans cette association [3]. Pour d'autres, une croissance de rattrapage rapide avant 3 ans favorise l'adiposité tronculaire et l'insulinorésistance [4]. Toutes ces études épidémiologiques d'association posent des problèmes d'interprétation [5] : traduisent-elles principalement l'influence du fond génétique ou de l'environnement, l'influence

du petit poids de naissance (incluant des enfants constitutionnellement petits) ou de la « restriction de croissance foetale », ou bien encore l'influence de la masse grasse au moment de l'étude ?

À l'opposé, l'association macrosomie – risque augmenté d'obésité et de syndrome métabolique futur est controversée. Elle a été décrite chez les nouveau-nés de mères diabétiques ou dans certaines minorités ethniques où la prévalence du diabète maternel est très forte (indiens Pimas) [6]. Les conclusions tirées de ces études sont plutôt discutables : y a-t-il un lien de cause à effet direct entre poids de naissance élevé et complications futures, ou bien le diabète maternel à lui seul n'est-il pas à la fois responsable du poids de naissance élevé et du risque (génétique) accru de survenue d'un diabète chez la descendance ?

Le but de notre étude était de déterminer si une croissance foetale excessive, en dehors du diabète maternel, et un gain pondéral postnatal précoce influençaient la distribution de la masse grasse, la sensibilité à l'insuline des tissus adipeux, musculaire et hépatique, ceci indépendamment de la masse grasse actuelle, chez des enfants et adolescents tous obèses. Nous avons donc inclus 117 enfants obèses (IMC > +2DS ; 69 filles et 48 garçons), âgés de $10,4 \pm 2,4$ ans, consultant dans le service d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatrique du CHU d'Angers pour leur obésité. Les critères d'exclusion étaient un diabète maternel, une obésité d'origine génétique ou endocrinienne, ou la prise de médicaments. Nous les avons répartis en 3 groupes selon leur croissance foetale (modèle d'estimation du poids de naissance AUDIPOG en fonction du potentiel de croissance de l'enfant) [7]. Ce modèle d'estimation du poids de naissance prend en compte l'âge gestationnel, le sexe, le rang de naissance de l'enfant ainsi que la taille et le poids de la mère. Cette modélisation permet de calculer une limite individuelle de poids ou de taille en dessous de laquelle un enfant doit être considéré comme ayant subi une « Restriction de Croissance Foetale en Poids ». Trente-trois patients avaient ainsi subi une restriction de croissance foetale selon AUDIPOG (LBWcust : poids de naissance $\leq 10^e$ percentile selon les courbes AUDIPOG) ;

* Auteur correspondant.
 e-mail : nabouhours-nouet@chu-angers.fr.

32 avaient eu une croissance fœtale excessive (HBWcüst : poids de naissance $\geq 90^e$ percentile selon les courbes AUDIPOG); 52 étaient nés eutrophes (eutrophic; 10e percentile < poids de naissance < 90^e percentile). Nous avons ainsi comparé entre les 3 groupes la répartition de la masse grasse mesurée par densitométrie osseuse (pourcentage de masse grasse, pourcentage de masse grasse tronculaire), les index d'insulinosensibilité calculés à partir d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (HOMA : Homeostasis Model Assessment; WBIS I : Whole-Body Insulin Sensitivity Index; index d'insulinorésistance hépatique; index d'insulinosensibilité musculaire) [8,9], l'action de l'insuline sur le tissu adipeux à partir de la décroissance des acides gras libres (AGL) mesurés au cours de l'HGPO et les mesures à jeun de 3 adipokines, l'adiponectine, la leptine et la visfatine. Alors qu'ils n'étaient pas différents pour l'âge, le sexe, le stade pubertaire, l'IMC en DS et le pourcentage de masse grasse, les sujets obèses nés avec un poids de naissance élevé avaient une

accumulation périphérique préférentielle de l'excès de masse grasse, des taux d'adiponectinémie significativement plus élevés et étaient relativement plus insulinosensibles que les sujets eutrophes ($p < 0,05$ pour chaque comparaison) (tableau I). Au cours de l'HGPO, les insulinémies et les concentrations d'AGL étaient significativement plus faibles chez les sujets nés avec un poids de naissance élevé ($p < 0,05$), suggérant une sensibilité accrue du tissu adipeux à l'effet anti-lipolytique de l'insuline. Nous avons montré que la croissance prénatale (représentée par la catégorie de poids de naissance) et la croissance postnatale précoce (représentée par le gain pondéral entre 0 et 2 ans en DS) contribuaient chacune de manière indépendante à la variance du WBISI ($p < 0,05$ pour

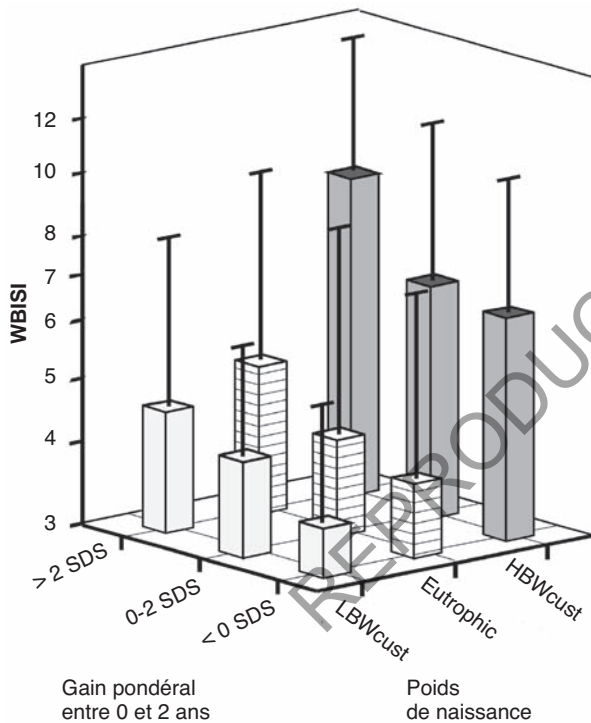


Figure 1. Valeur du WBIS I en fonction du poids de naissance et du gain pondéral en DS entre 0 et 2 ans (moyenne \pm 2 DS).

La catégorie de poids de naissance et la catégorie de gain pondéral entre 0 et 2 ans étaient des déterminants indépendants significatifs du WBIS I ($p < 0,05$ pour chaque variable, R multiple = 0,53, $p < 0,0001$) (régression multiple avec ajustement sur l'âge, le sexe, le stade pubertaire, la taille en DS et le pourcentage de masse grasse). Dans la population totale, le gain pondéral moyen entre 0 et 2 ans était de $1,0 \pm 0,6$ DS. Pour la représentation graphique, les sujets étudiés ont été divisés en 3 groupes selon ce gain : absence de gain (< 0 DS, n = 33), gain pondéral modéré (0-2 DS, n = 51), gain pondéral élevé (> +2 DS, n = 33). WBIS I : whole body insulin sensitivity index [8,9]; LBWcüst : petit poids de naissance et HBWcüst : poids de naissance élevé, selon les courbes AUDIPOG [7].

Tableau I
Caractéristiques clinico-biologiques des 3 groupes d'enfants obèses.

	LBWcüst (n = 33)	Eutrophic (n = 52)	HBWcüst (n = 32)	P
Âge gestationnel (SA)	40,0 (38,0 ; 41,0)	40,0 (39,0 ; 40,6)	39,0 (38,5 ; 40,5)	NS
Poids de naissance (kg)	2,5 \pm 0,4 [†]	3,4 \pm 0,3	4,3 \pm 0,4 ^{*,†}	< 0,01
Âge (année)	10,9 \pm 2,4	10,2 \pm 2,4	10,2 \pm 2,4	NS
Sexe (M/F)	15/18	20/32	13/19	NS
Puberté (non/oui)	15/18	30/22	18/14	NS
IMC (DS)	5,6 \pm 2,0	5,9 \pm 2,1	5,2 \pm 1,9	NS
Pourcentage de masse grasse (%)	42,6 \pm 5,0	42,3 \pm 5,1	40,2 \pm 5,1	NS
Pourcentage de masse grasse tronculaire (%)	41,0 \pm 5,6	39,2 \pm 5,4	36,2 \pm 5,6 ^{*,†}	< 0,01
HOMA	2,0 (1,4 ; 3,2)	1,7 (1,1 ; 3,1)	1,4 (1,0 ; 2,1) [*]	< 0,05
WBIS I	3,5 (3,0 ; 5,6)	4,4 (2,4 ; 7,2)	6,9 (4,8 ; 10,8) ^{*,†}	< 0,05
Index d'insulinosensibilité musculaire	1,2 (0,7 ; 2,0)	2,0 (1,0 ; 3,4) [*]	2,3 (1,4 ; 3,5) [*]	< 0,05
Index d'insulinorésistance hépatique	4,4 (3,0 ; 7,3)	5,6 (3,4 ; 9,7)	3,3 (1,8 ; 5,9) ^{*,†}	< 0,05
Adiponectine (μ g/mL)	8,5 \pm 2,5	7,9 \pm 3,2	9,5 \pm 2,9 [†]	< 0,05

Moyenne \pm écart-type pour les variables normalement distribuées. Médiane (25^e; 75^e percentiles) pour les variables ne suivant pas une distribution normale.

LBWcüst : petit poids de naissance et HBWcüst : poids de naissance élevé, selon les courbes AUDIPOG [7]; HOMA : homeostasis model assessment-insulin resistance index; WBIS I : whole body insulin sensitivity index [8,9]; IMC, indice de masse corporelle; SA : semaines d'aménorrhée.

* $p < 0,05$ vs LBWcüst

† $p < 0,05$ vs Eutrophic

chaque variable, R multiple = 0,53, $p < 0,0001$). Les enfants obèses nés avec un poids de naissance élevé et dont le gain pondéral avait été rapide avant 2 ans et plus lent ensuite étaient les plus insulinosensibles (fig. 1).

En conclusion, nous avons montré que la sensibilité à l'insuline des enfants obèses était largement influencée par la croissance pondérale prénatale et par la croissance pondérale postnatale précoce. Un poids de naissance élevé associé à un gain pondéral postnatal précoce rapide protégeraient ainsi les enfants obèses de l'adiposité tronculaire et de l'insulinorésistance. Ces enfants obèses pourraient correspondre au sous-groupe d'adultes obèses décrits comme « métaboliquement sains » (*Metabolically healthy but obese individuals*) [10] c'est-à-dire semblent protégés des complications métaboliques liées à l'obésité. Dans un souci de prévention de l'obésité infantile et de ses complications futures, les pédiatres devraient s'intéresser non seulement aux antécédents familiaux de surpoids mais aussi aux coordonnées de naissance : ils devraient être particulièrement vigilants à la courbe de corpulence des enfants nés avec un RCIU.

Références

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;334: 577-80.
2. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, et al. Insulin resistance early in childhood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1401-6.
3. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, et al. Trajectories of growth among children as adults. *N Engl J Med* 2005;353:1802-9.
4. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-1 levels. *Diabetologia* 2004;47:1064-70.
5. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease: the hypothesis revisited. *BMJ* 1999;319:245-9.
6. Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:290-6.
7. Mamelle N, Boniol M, Rivière O, et al. Identification of newborns with fetal growth restriction (FGR) in weight and/or in length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr* 2006;165:717-25.
8. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose testing. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70.
9. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, et al. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2007;30:89-94.
10. Karelis D. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008;372:1281-3.

REPRODUCTION INTERDITE



Atteinte pulmonaire et évolution dans la mucoviscidose de l'enfant

The evolution of lung disease in children with cystic fibrosis

M. Le Bourgeois

CRCM et service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Mucoviscidose, EFR

Chez les malades atteints de mucoviscidose, l'inflammation des voies aériennes et l'infection bronchique sont la plus grande cause de morbidité et l'insuffisance respiratoire reste la cause la plus fréquente de mortalité. Le cercle vicieux infection-inflammation débute très tôt dès les premiers mois de vie. On retrouve en effet, dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA), des marqueurs biologiques de l'inflammation à des taux significativement plus élevés chez le nourrisson atteint de mucoviscidose que chez nourrisson sain dès la 4^e semaine de vie. La protéine CFTR serait directement impliquée dans l'inflammation qui pourrait précéder l'inflammation.

La détection précoce de l'atteinte respiratoire et sa surveillance sont un enjeu majeur afin d'optimiser la prise en charge respiratoire et de retarder le plus possible l'apparition de lésions bronchiques irréversibles. Ceci est d'autant plus important que le dépistage néonatal est mis en place à l'échelon national en France depuis fin 2002 accompagné d'une prise en charge multidisciplinaire coordonnée et précoce par des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM). Chez les enfants et les adultes, la mesure de la fonction respiratoire et la tomodensitométrie thoracique jouent un rôle central dans l'évaluation de l'importance de la maladie, de sa progression et de la réponse aux divers traitements.

1. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

L'étude de la fonction respiratoire du nourrisson et de l'enfant d'âge préscolaire est maintenant mieux standardisée permettant une évaluation précoce et un suivi longitudinal dès le plus jeune âge.

1.1. Mesures chez le nourrisson

Les progrès technologiques de ces dernières années et la standardisation des méthodes permettent différentes mesures de la fonction respiratoire. Cependant l'EFR du nourrisson reste un examen spécialisé nécessitant un personnel médical et infirmier entraîné. Après l'âge de 2 mois, les mesures se font pendant le sommeil induit par l'hydrate de chloral avec une surveillance clinique et de la saturation en O₂ jusqu'au réveil complet.

Différentes mesures peuvent être réalisées. La mesure des volumes se réduit à la mesure de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)

pléthysmographique ou par rinçage de l'azote par l'oxygène. Son augmentation témoigne d'une distension. Plusieurs paramètres peuvent renseigner sur une éventuelle obstruction bronchique. Grâce à un pléthysmographe adapté au nourrisson, on peut obtenir des mesures de résistances et de conductances (inverse de la résistance). Une augmentation des résistances et une diminution de la conductance témoignent d'une obstruction bronchique. Une autre façon de rechercher une obstruction bronchique est la mesure des débits maximaux. Le débit maximal à la CRF ($V'_{\max CRF}$) est un débit obtenu par compression à l'aide d'une jaquette gonflable lors d'une respiration en volume courant. Le débit maximal au niveau de la capacité pulmonaire totale : *raised volume* est le débit obtenu après insufflation et compression à l'aide d'une jaquette gonflable. La mesure des débits après insufflation est plus sensible pour détecter l'obstruction bronchique.

1.2. Mesures chez l'enfant d'âge préscolaire

La mesure des volumes est réduite à la mesure de la CRF. L'obstruction bronchique peut être évaluée par la mesure des résistances pléthysmographiques ou par interruption de débit (R_{int}) et par la mesure de la courbe débit-volume adaptée aux jeunes enfants.

1.3. Mesures chez le grand enfant

Les mêmes paramètres que ceux mesurés chez l'adulte peuvent être mesurés : spirométrie complète avec mesure des différents volumes, résistances, courbe débit-volume.

1.4. Z scores

La notion de Z scores (définie par Z score = valeur mesurée - valeur prédite/déviations standard résiduelle de la population de référence) est intéressante pour le suivi fonctionnel respiratoire. Elle permet d'évaluer des changements de fonction respiratoire longitudinaux ou de comparer des valeurs de fonction respiratoire mesurées par différentes techniques.

1.5. Altération fonctionnelle respiratoire précoce

La CRF peut être augmentée témoignant d'une distension dès le premier mois de vie même chez des nourrissons asymptomatiques [1]. La conductance pulmonaire (GL) et la conductance pulmonaire spécifique (sGL) sont normales dans le premier mois de vie chez des patients asymptomatiques. Elle est plus basse témoignant d'une obstruction bronchique en cas d'infection respiratoire clinique ou en cas de symptomatologie respiratoire. Ceci est retrouvé

* Auteur correspondant.
e-mail : muriel.lebourgeois@nck.aphp.fr

dans l'étude de Beardsmore et al. qui montre que la conductance spécifique des voies aériennes (sGaw) est normale pour un groupe de patients âgés en moyenne de 12 semaines mais diminue par la suite témoignant d'une obstruction bronchique lorsque le score clinique s'est aggravé [2].

Le V'_{maxCRF} est retrouvé normal chez des nourrissons atteints de mucoviscidose asymptomatiques alors qu'en cas de symptomatologie respiratoire, il est diminué chez des nourrissons d'un âge moyen de 5 mois [1] ce d'autant qu'il existe une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* [3]. On retrouve donc la corrélation infection-obstruction bronchique chez le nourrisson atteint de mucoviscidose.

La mesure du débit maximal par la méthode du *raised volume* est plus sensible car elle est capable de détecter une obstruction bronchique même chez des nourrissons asymptomatiques. Chez des malades asymptomatiques ou en l'absence d'infection des voies aériennes inférieures, le $VEM_{0,4}$, le $VEM_{0,5}$ et le $VEM_{0,75}$ sont abaissés alors que le V'_{maxCRF} est normal [4]. Le $VEM_{0,5}$, le DEM_{75} et le VEMS sont plus bas chez les nourrissons atteints de mucoviscidose ayant une symptomatologie respiratoire (toux) comparés aux valeurs retrouvées chez les nourrissons atteints de mucoviscidose sans symptômes respiratoires [5].

1.6. Évolution fonctionnelle respiratoire au long cours

L'évolution de la fonction respiratoire avec le temps est un élément essentiel de la surveillance de tout enfant atteint de mucoviscidose et ceci quel que soit l'âge. La vitesse de déclin du VEMS est un paramètre d'évaluation important chez le grand enfant et l'adolescent et rentre dans les critères de mise sur liste de transplantation. Actuellement, cette surveillance peut être instituée très tôt et permet de guider la prise en charge.

Chez le nourrisson, sur un intervalle de temps de 6 mois, l'étude de la fonction respiratoire révèle à 28 semaines et 59 semaines une diminution du $VEM_{0,5}$ et du DEM_{75} , par rapport à des sujets sains [4]. Dans cette étude, il n'y a pas de rattrapage lié à la croissance pulmonaire et ce malgré la mise en place d'un traitement. En cas d'anomalies initiales de la fonction respiratoire dans les premiers mois de vie, celles-ci persistent à moyen terme et à long terme et ce malgré un traitement bien conduit.

Récemment, le suivi depuis les premiers mois de vie d'une cohorte de 48 nourrissons atteints de mucoviscidose comparée à 33 nourrissons sains a montré l'existence d'une obstruction bronchique précoce persistante, plus marquée en cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* même après son éradication. La mesure du $VEM_{0,75}$ paraît plus discriminante pour détecter cette obstruction [6]. Ceci souligne l'importance de la prévention de l'infection chez le jeune enfant atteint de mucoviscidose.

2. Imagerie thoracique

Les progrès techniques de la tomодensitométrie de dernière génération, dite de haute résolution, permettent une évaluation fine des petites voies aériennes même chez le nourrisson [7]. La tomодensitométrie permet de confirmer le caractère précoce des remaniements anatomiques en montrant une augmentation de l'épaisseur de la paroi bronchique en comparaison chiffrée avec des nourrissons sains [8]. Plusieurs systèmes de scores radiologiques ont été proposés. À côté du score classique de Bhalla,

certain auteurs ont proposé des scores simplifiés [9]. À côté des dilatations bronchiques, il est important d'évaluer l'épaisseur de la paroi bronchique et les zones de piégeage témoignant d'une obstruction bronchiolaire. La surveillance scannographique au long cours ne peut bien évidemment pas être aussi fréquente que la surveillance fonctionnelle respiratoire même si l'amélioration technologique permet la réalisation de tomодensitométries thoraciques moins irradiantes [10].

3. Conclusion

L'exploration fonctionnelle respiratoire réalisable dès le plus jeune âge et l'imagerie thoracique sont les éléments clés de la surveillance respiratoire. Ce sont des techniques complémentaires. Les paramètres fonctionnels respiratoires mesurés sont nombreux, ils peuvent objectiver des altérations précoces avant même que l'atteinte respiratoire ne soit cliniquement décelable. La surveillance scannographique est complémentaire permettant l'évaluation des altérations bronchiques et bronchiolaires anatomiques. Le challenge pour le futur est de développer des techniques d'imagerie qui soient le plus informatives avec le moins d'exposition aux radiations ionisantes possible [10].

Depuis la mise en place du dépistage néonatal, des études longitudinales multicentriques sont souhaitables afin de préciser dès la naissance l'évolution « naturelle » de la maladie respiratoire. De telles études sont un préalable à l'évaluation d'interventions thérapeutiques précoces à visée respiratoire.

Références

- Tepper RS, Montgomery GL, Ackerman V, et al. Longitudinal evaluation of pulmonary function in infants and very young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:96-100.
- Beardsmore CS, Bar-Yishay E, Maayan C, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis. *Thorax* 1988;43:545-51.
- Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2001;32:356-66.
- Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 928-33.
- Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, et al. Early airway infection, inflammation, and lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2002;87:306-11.
- Kozłowska WJ, Bush A, Wade A, et al. Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:42-9.
- de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23:93-7.
- Dakin CJ, Pereira JK, Henry RL, et al. Relationship between sputum inflammatory markers, lung function, and lung pathology on high-resolution computed tomography in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:475-82.
- Tiddens HA, de Jong PA. Imaging and clinical trials in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*, 2007;4:343-6.
- Linnane B, Robinson P, Ranganathan S, et al. Role of high-resolution computed tomography in the detection of early cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:168-74;quiz 174-5.

Nouvelles thérapies dans la mucoviscidose en 2009

Novel therapies for cystic fibrosis in 2009

I. Sermet-Gaudelus*, M. Le Bourgeois, A. Edelman, G. Lenoir

U INSERM 845, CRCM Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres. 75743 Paris cedex 15, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus fréquente des pathologies autosomiques récessives létales dans la population caucasienne. Elle est due à l'absence ou au fonctionnement défectueux d'une protéine située à la membrane apicale des épithéliums, la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Cette protéine est la principale voie de sécrétion du chlorure. Elle module également d'autres voies de transport ionique, notamment elle inhibe celle de la réabsorption du sodium *via* le canal ENaC. Son absence, ou dysfonction, est associée à une déshydratation des sécrétions muqueuses, une inflammation excessive et une colonisation bactérienne chronique (particulièrement par *Pseudomonas aeruginosa*) des sécrétions bronchiques. La survie des patients s'est considérablement améliorée ces 20 dernières années, passant d'une médiane autour de 20 ans dans les années 80 à plus de 40 ans actuellement. Ceci est dû à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et à des avancées thérapeutiques majeures. Ces dernières années, les progrès ont été centrés sur les agents muco-modulateurs, la recherche de voies alternatives de la sécrétion ionique, la thérapie protéique, et la mise au point de nouvelles stratégies anti-infectieuses. De nouvelles molécules sont en cours de développement et pourraient améliorer considérablement la survie illustrant à quel point la mucoviscidose est l'exemple type de maladie où les avancées en recherche fondamentale conduisent à des applications thérapeutiques directes pour le patient.

1. Agents muco-modulateurs

La mise sur le marché de la *dornase alfa*, Pulmozyme®, une DNase recombinante humaine, a été un progrès majeur dans la prise en charge des patients. Elle permet d'hydrolyser l'ADN issu des bactéries et des polynucléaires présents en quantité massive dans les sécrétions et, ainsi, de diminuer la viscosité du mucus et de faciliter la kinésithérapie respiratoire, thérapie fondamentale pour la prise en charge de la maladie pulmonaire.

Les agents hyper-osmolaires permettent d'augmenter l'hydratation du mucus et ainsi de potentialiser l'amélioration de la clairance mucociliaire. Le sérum salé hypertonique a pu montrer une certaine efficacité, mais son inhalation est mal tolérée, souvent associée à des bronchospasmes.

Un autre agent osmotique, le mannitol (Bonchitol®) développé par Pharmaxis, pourrait permettre de réaliser un progrès thérapeutique majeur car sa formulation, sous forme de microsphères creuses, peut pénétrer plus facilement dans les petites voies aériennes que les drogues nébulisées [1]. Ceci est une donnée importante car c'est au niveau de cette localisation, très riche en CFTR, que se constitue le « primum movens » de la maladie. Les études de phase II ont montré une amélioration significative de 7,5 % de la fonction respiratoire en 3 mois de traitement. Des études de phase III versus placebo sont en cours.

2. Voies alternatives de sécrétion ionique

Les recherches sont centrées sur la mise au point de molécules modulant l'activité d'autres transporteurs ioniques de la membrane apicale.

2.1. Certaines molécules majorent le transport de Chlorure (Cl⁻)

Le Denufosal® (Pharmaxis) active les voies de sécrétion de Cl⁻ purine dépendante, en stimulant le récepteur purinergique P2Y² [2]. Les premières études de phase III (TIGER-1) montrent une amélioration significative de la fonction respiratoire après 24 semaines de traitement par rapport au groupe placebo et la poursuite de cette efficacité sur 48 semaines de traitement après la levée de l'aveugle lorsque tous les patients ont bénéficié du traitement.

Molingol, Duramycin® (Lantibio), est un peptide polycyclique qui active les voies de sécrétion de Cl⁻ calcium dépendante [3]. Les études de phase II ont fait la preuve de son efficacité sur la fonction respiratoire dès 4 semaines de traitement.

2.2. Une autre voie de recherche vise à diminuer l'absorption excessive de sodium (Na⁺) des épithéliums des voies respiratoires malades

Un modèle animal récemment développé, a en effet mis en lumière le rôle délétère majeur de l'excès de réabsorption de Na⁺ *via* le canal ENaC, dans la genèse de la maladie [4]. Ces animaux transgéniques développent une maladie pulmonaire en tout point identique à celle des patients, alors que les souris n'exprimant pas CFTR n'ont pas de maladie pulmonaire. Ceci a démontré la potentialité des

* Auteur correspondant.
e-mail : isabelle.sermet@nck.aphp.fr

molécules inhibant cette voie de réabsorption. L'amiloride en est le prototype mais n'a qu'une efficacité transitoire. P-680, développé par Parion Sciences-Gilead, semble être plus prometteur et est actuellement en phase I [5].

3. Thérapie protéique

Selon les mutations, l'anomalie génétique se traduit par l'absence de protéine produite (mutations stop ou non sens), la dégradation de la protéine produite (mutation F508del), ou un dysfonctionnement de la protéine produite. Ceci a conduit au développement des 3 stratégies thérapeutiques suivantes.

3.1. Codons stop prématurés et induction d'une translecture des mutations

Des études *in vitro* ont démontré que les aminosides, et notamment la gentamycine, permettent de masquer les codons stop et donc favorisent la trans-lecture des mutations liées à des codons stop et la synthèse d'une protéine fonctionnelle. Un essai clinique à l'aide de gentamycine intraveineuse a fait la preuve que la trans-lecture de certaines mutations stops de *CFTR* permettait en effet la restauration d'une sécrétion de Cl^- et un bénéfice clinique respiratoire en dehors de tout effet antibiotique [6]. Compte tenu de la néphrotoxicité et ototoxicité des aminosides, ce traitement n'est pas envisageable au long cours. PTC124 est une molécule orale, bien tolérée à court terme, permettant cet effet moléculaire. Des essais de phase II ont démontré la normalisation de la sécrétion de Cl^- chez un nombre significatif de malades, tant adultes que pédiatriques, au bout de 15 jours de traitement [7]. Cet effet moléculaire semble avoir un effet bénéfique respiratoire sur la toux et la fonction respiratoire chez des adultes au bout de 3 mois de traitement.

3.2. Dégradation excessive de la protéine CFTR et inhibition de la voie du protéasome

De nombreuses mutations conduisent à un défaut de repliement de la protéine CFTR et ciblent la protéine CFTR pour dégradation par la voie du protéasome. Cependant, des études fondamentales ont montré que si une petite fraction de cette protéine anormale, à peine 10%, arrive à sa localisation finale à la membrane apicale épithéliale, elle est fonctionnelle et que ceci suffit pour normaliser le transport de fluides trans-épithélial. L'inhibiteur de l' α -1,2 glucosidase, M1glustat, Zavesca® (Acta-Lyon), inhibe une des principales voies de dégradation du protéasome, et a déjà eu une AMM dans ce cadre, pour la maladie de Gaucher. Des études *in vitro* ont montré que cette molécule permet l'adressage à la membrane de CFTR et restaure un transport de Cl^- [8]. Une étude de phase II est en cours en Belgique.

3.3. Fonction défectueuse d'une protéine localisée à la membrane et potentiation de sa perméabilité

Certaines mutations sont associées à un défaut de fonction de la protéine. Un énorme projet a été lancé aux USA pour examiner de manière systématique des molécules, dites correctrices, pouvant potentialiser l'activité de telles protéines. Une molécule issue de

cette stratégie, Vertex-770, augmente la fréquence d'ouverture du canal CFTR, et à ce titre, corrige la fonction des protéines à perméabilité défectueuse [9]. C'est le cas pour la mutation G551D, la mutation majoritaire dans la population celte. Un essai de phase II, versus placebo, chez des patients porteurs de cette mutation, a montré la restauration de sécrétion du Cl^- tant au niveau de l'épithélium nasal que sudoral et surtout un bénéfice significatif à 1 mois sur le VEMS. Un essai de phase III est projeté.

4. Thérapeutiques anti-infectieuses

La mise au point de thérapeutiques efficaces sur *P. aeruginosa* est fondamentale pour prévenir l'infection chronique, cause importante d'aggravation des lésions pulmonaires. Des thérapeutiques inhalées sont en cours d'études de phase 3 en vue d'une mise sur le marché prochaine ; que ce soit l'Aztreonam, développé par Gilead [10], ou les formulations sous forme de poudre sèche de Tobramycine (Novartis) ou de Colimycine (Forest).

5. Perspectives

Il est probable que ces nouvelles molécules vont avoir un impact important sur la prise en charge des patients. À court terme, l'utilisation du Bronchitol®, possiblement en association avec Pulmozyme®, pourrait permettre d'améliorer le drainage bronchique et de ralentir l'évolution de la maladie respiratoire.

Les modulateurs des voies de sécrétions ioniques sont d'authentiques thérapeutiques « modificatrices » qui pourraient permettre de court-circuiter les anomalies physiopathologiques. Ils pourraient être employés en association.

Les thérapies protéiques agissent sur l'origine moléculaire de la maladie. Cette voie thérapeutique ouvre pour la première fois des perspectives passionnantes et très encourageantes à l'heure où les politiques nationales de dépistage néonatal mises en place par de nombreux pays permettent une prise en charge très précoce de la maladie. Il faut néanmoins rester très prudent sur leur utilisation au long cours car ces drogues perturbent la machinerie cellulaire et pourraient avoir des conséquences encore non envisagées.

D'autres cibles thérapeutiques encore en développement au laboratoire sont très prometteuses. Les Toll-like récepteurs (TLR), première ligne de défense de l'immunité innée, semblent un des acteurs majeurs de la réponse inflammatoire excessive dans la mucoviscidose [11]. Les inhibiteurs des TLRs, naturels ou synthétiques, offrent à ce titre une cible intéressante. Les thérapies cellulaires, notamment par cellules souches, offrent également une perspective thérapeutique novatrice, visant au remodelage pulmonaire et à la modulation de la réponse anti-inflammatoire et anti-infectieuse [12].

Le champ des nouvelles thérapeutiques dans la mucoviscidose est très vaste et au début de son développement. Il est probable que tous les patients ne pourront pas bénéficier au même titre de toutes ces avancées compte tenu de leurs caractéristiques génétiques, épigénétiques et environnementales propres. L'avenir, plus lointain, est à la mise au point, d'une carte d'identité génétique ou protéique pour chaque patient destinée à cibler les traitements les plus efficaces [13].

Références

1. Jaques A, Daviskas E, Turton JA, et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. *Chest*. 2008;133:1388-96.
2. Kellerman D, Rossi Mospan A, Engels J, et al. Denufosol: a review of studies with inhaled P2Y(2) agonists that led to Phase 3. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21:600-7.
3. Grasemann H, Stehling F, Brunar H, et al. Inhalation of Moli1901 in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2007;131:1461-6.
4. Mall MA, Harkema JR, Trojanek JB, et al. Development of chronic bronchitis and emphysema in beta-epithelial Na⁺ channel-overexpressing mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:730-42.
5. Hirsh AJ, Zhang J, Zamurs A, et al. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanidine methanesulfonate (552-02), a novel epithelial sodium channel blocker with potential clinical efficacy for cystic fibrosis lung disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:77-88.
6. Sermet-Gaudelus I, Renouil M, Fajac A, et al. In vitro prediction of stop-codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *BMC Med* 2007;5:5.
7. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 2008;372:719-27.
8. Norez C, Noel C, Wilke M, et al. Rescue of functional delF508-CFTR channels in cystic fibrosis epithelial cells by the α -glucosidase inhibitor miglustat. *FEBS Letter* 2006;580:2081-6.
9. Van Goor F, Straley KS, Cao D, et al. Rescue of DeltaF508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006 ;29:L1117-30.
10. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:921-8.
11. Blohmke CJ, Victor RE, Hirschfeld AF, et al. Innate immunity mediated by TLR5 as a novel anti-inflammatory target for cystic fibrosis lung disease. *J Immunol* 2008;180:7764-73.
12. Weiss DJ. Stem cells and cell therapies for cystic fibrosis and other lung diseases. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:588-94.
13. Temple LKF, McLeod RS, Gallinger S, et al. Defining disease in the genomics era. *Science* 2001;293:807-10.

REPRODUCTION INTERDIT



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Mucoviscidose, Maladie chronique, Adolescence, Réseaux de soins

La mucoviscidose : transition de l'enfant à l'adulte

Cystic fibrosis: transition from child to adult

F. Brémont¹, M. Mittaine¹, A. Martin-Blondel¹, J.-L. Rittié¹, E. Mas¹, L. Tetu², M. Murris²

¹CRCM enfant Toulouse, pneumologie-allergologie, Hôpital des Enfants CHU Toulouse, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex 9, France

²CRCM adulte Toulouse, Hôpital Larrey, 24, chemin de Pouyouville, TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9, France

Grâce à une prise en charge globale et pluri-disciplinaire, le pronostic de la mucoviscidose ne cesse de s'améliorer. L'organisation mise en place en France en 2001, avec la création des Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM), travaillant étroitement dans le cadre de réseaux régionaux avec les soignants libéraux de proximité, a largement participé à cette amélioration. Ainsi, la très grande majorité des patients sont actuellement suivis dans un CRCM. Un peu plus de 40 % des patients sont âgés de plus de 18 ans [1], et « l'équilibre » en nombre de patients suivis dans les CRCM pédiatriques et les CRCM Adultes est bientôt atteint.

1. Pourquoi un transfert

La poursuite de la prise en charge en milieu pédiatrique des jeunes adultes n'est pas souhaitable. L'environnement médical pédiatrique n'y est plus adapté. De plus, ces patients présentent des problématiques spécifiques, auxquelles les pédiatres sont moins habitués à être confrontés que les médecins d'adultes (entrée dans le milieu du travail, suivi obstétrical...).

2. Quel avenir pour ces futurs adultes

La spécificité du travail des équipes pédiatriques et adultes est désormais différente. Le suivi post greffe, l'accompagnement de fin de vie, sont maintenant de la responsabilité des équipes adultes, alors que le dépistage de la maladie, l'anticipation des complications, l'acquisition de l'autonomie sont de la responsabilité des pédiatres. Le rôle des pédiatres est de préparer ou « armer » au mieux les patients à leur future vie d'adulte. Pour cela, les pédiatres doivent travailler avec en tête un certain nombre de réalités :
 – d'abord l'âge de décès de ces patients. Sur les dernières données publiées, l'espérance de vie à la naissance était de 47 ans, et l'âge moyen de décès des patients était de 24 ans en 2005 en France [1]. Néanmoins, le pronostic à l'échelon individuel est très variable et dépend surtout de l'identification du profil évolutif de chaque patient, même s'il peut y avoir des accidents de parcours ;

– ces patients présentent un handicap certain. Sur le plan fonctionnel 75 % des patients de plus de 18 ans ont un VEMS inférieur à 80 %, dont un tiers ont un VEMS inférieur à 40 % ! Sur le plan anthropomorphique, ces patients ont une taille (exprimée en Z score) de -0,77, et à l'entrée au CRCM Adultes présentent un poids (exprimé en Z score) pour les hommes de -1,09 et pour les femmes de -0,65 ;
 – certaines complications deviennent plus fréquentes avec l'allongement de la durée de vie ; le diabète concerne ainsi presque un tiers des patients ;
 – enfin en termes d'intégration sociale, on cite souvent la possibilité de mener à bien une grossesse chez ces jeunes femmes (25 grossesses en France par an), mais il ne s'agit que d'une réalité partielle. En effet, en termes de mode de vie : 59 % vivent chez leurs parents, 20 % vivent seules et 19 % en couple ; 40 % travaillent, dont la moitié seulement à temps complet, et 40 % environ poursuivent des études. Leurs revenus sont pour plus de la moitié des aides sociales.

3. À quel moment

L'expérience montre que l'âge optimal pour le transfert de la prise en charge de ces patients chroniques, et conformément aux définitions de la pédiatrie, est de 18 ans. Il faut cependant adapter le moment du transfert à chaque patient. Idéalement celui-ci doit se faire en période de stabilité de la maladie. Il est plus difficile en cas de maladie sévère et évolutive. Il existe au moment du transfert une augmentation du nombre de visites : dans l'expérience du CRCM Adultes de l'hôpital Cochin ce nombre augmente de 3,8 visites l'année précédente à 5,7 l'année suivante [2]. Un changement de vie est souvent un bon moment, comme l'entrée en faculté, le début d'une activité professionnelle, l'installation d'une vie en couple ou un déménagement.

4. Vers quel CRCM Adulte

4.1. Un centre Adulte

Les patients qui connaissent parfaitement leur maladie, sont exigeants vis-à-vis de leurs soignants en termes de compétences, de disponibilité, d'écoute. Il existe un véritable examen de passage

* Auteur correspondant.
e-mail : bremont.f@chu-toulouse.fr

pour que s'établisse une réelle confiance, même si le transfert est bien préparé.

Ces difficultés peuvent être majorées lorsque l'organisation et la prise en charge du centre Adulte sont peu « rodées » ; ce qui était parfois le cas dans des centres avec de petits effectifs. Cet argument peut être soutenu pour le maintien de centre mixte, mais avec l'augmentation démographique des patients adultes, les centres mixtes devraient progressivement disparaître.

Enfin, il importe de favoriser une prise en charge globale et de ne pas multiplier les intervenants. Cette prise en charge avec un médecin dit « référent » est importante. Le pneumologue et l'interniste, qui sont souvent les médecins d'adultes impliqués dans cette pathologie, doivent être avant tout des spécialistes de la mucoviscidose et reconnus comme tels par les patients.

4.2. Des liens étroits entre CRCM enfants et CRCM adultes

Lorsque les contacts sont étroits et réguliers entre le CRCM enfants et le CRCM Adultes, la manière de travailler, le savoir-faire, les protocoles, l'organisation deviennent souvent très proches [3]. Certains correspondants peuvent être même identiques (diabétologue, ORL, ...). Le dossier patient (informatisé) peut être le même et poursuivi à l'âge adulte. Tous ces éléments sont autant de liens visibles par les patients, ce qui facilitera la confiance dans leur nouvelle équipe soignante. Il en sera de même pour les correspondants libéraux qui parfois seront toujours les mêmes et recevront des informations homogènes.

5. Comment ?

5.1. Fixer un cadre

Cette préparation concerne à la fois l'adolescent et ses parents. Le transfert adulte doit être préparé de longue date. Connaître l'existence d'un centre Adultes c'est déjà se préparer, et reconnaître aussi que le patient deviendra un adulte. Ce qui parfois n'a pas toujours été intégré par les familles avec la notion d'une pathologie mortelle à brève échéance. Préciser très longtemps à l'avance la période ou l'âge, auquel se fera ce transfert, c'est permettre également à chacun de pouvoir s'y préparer.

5.2. Acquisition de l'autonomie

Intégrer le centre Adultes est le témoin de l'acquisition d'une certaine autonomie. Il y a donc un transfert progressif dans la gestion de la maladie à effectuer par les parents au profit du futur patient adulte. Au moment de l'adolescence, l'acquisition de cette autonomie peut se heurter au conflit parents-enfants par refus de l'autorité parentale souvent observé à cet âge. Il s'agit de plus d'une période où l'on préfère cacher ses différences de peur d'être rejeté, et donc de cacher sa maladie. De fait, il s'agit d'un

moment où l'observance est parfois médiocre. L'apprentissage de l'autonomie doit donc débiter dès l'enfance ; les parents doivent encourager leur enfant dès que possible à participer activement aux soins. Le jeune patient sera de plus en plus l'interlocuteur des soignants y compris dans les choix et projets thérapeutiques. Dès 12-14 ans il est important de garder un temps de consultation privilégié entre l'adolescent et son médecin en l'absence de ses parents. Ainsi préparé, c'est souvent l'adolescent qui proposera lui-même d'aller vers un centre Adultes.

Ce projet est parfois vécu avec inquiétude par les parents qui jusqu'à présent s'étaient très fortement impliqués dans la prise en charge de leur enfant. Cette crainte peut être limitée par la démonstration de l'adolescent de l'acquisition de son autonomie à se soigner et par un accompagnement des parents lors de l'entrée au centre Adultes. Les parents sont alors souvent présents lors des premières visites au CRCM adultes, mais aidés par la confiance en la nouvelle équipe, leurs venues s'espacent rapidement.

5.3. Les moyens

Avec l'expérience, outre le fait d'en parler très longtemps à l'avance, la préparation concrète va se faire selon les modes de fonctionnement de chaque CRCM (types de relations établies entre les centres enfants et adultes, distance géographique,...). Il peut s'agir de la venue en pédiatrie d'un membre de l'équipe Adultes, d'une visite du CRCM adultes organisée avec les patients et les parents, de la remise d'une plaquette d'informations. Après le transfert il peut parfois y avoir un accompagnement par un membre de l'équipe pédiatrique ; néanmoins cela peut apporter une certaine confusion pour les patients, et il est très important de fixer une date précise de changement d'équipe et de médecin référent.

6. Conclusion

L'objectif des pédiatres n'est donc pas d'amener ces patients au centre Adultes en « état de perdition », mais de transférer des patients autonomes, dans le meilleur état physique possible et le mieux armé possible pour s'intégrer dans le monde adulte !

Références

1. Registre Français de la Mucoviscidose. Bilan des données 2005 de l'ONM. Vaincre la Mucoviscidose Paris 2007 (<http://www.vaincrelamuco.org/e-upload/pdf>).
2. Duguépéroux I, Tamalet A, Sermet-Gaudelus, et al. Clinical changes of patients with cystic fibrosis during transition from pediatric to adult care. *J Adolesc Health* 2008;43:459-65.
3. Wallaert B, Turk D. La mucoviscidose : transition de l'enfant à l'adulte. Les enjeux et les défis. *Rev Mal Respir* 2002;19:401-3.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Kyste ovarien, Diagnostic prénatal

Kystes ovariens fœtaux : étude prospective de la prise en charge néonatale. Résultats préliminaires

Fetal ovarian cysts: Preliminary results of a prospective study of neonatal management

C. Pienkowski¹, A. Cartault¹, L. Carfagna², A. Le Mandat², F. Lemasson², J. Moscovici², Ph. Galinier², J. Guitard², S. Kessler³ et Ph. Vaysse²

¹ Unité d'endocrinologie, génétique, pathologie osseuse et gynécologie médicale, Hôpital des Enfants et Hôpital Paule de Viguier, TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9, France

² Unité de chirurgie pédiatrique viscérale, Hôpital des Enfants et Hôpital Paule de Viguier, TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9, France

³ Centre de diagnostic prénatal, Hôpital des Enfants et Hôpital Paule de Viguier, TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9, France

La découverte, habituellement fortuite même s'il est compliqué d'hémorragie, d'un kyste ovarien fœtal pendant le dernier trimestre de la grossesse n'est pas exceptionnelle. Qu'il soit simple ou hémorragique, avant ou après la naissance, le kyste est le plus souvent asymptomatique. La conduite à tenir avant ou après la naissance reste encore controversée [1-6]. Au-delà du pronostic vital très exceptionnellement engagé, les objectifs de la prise en charge sont la sauvegarde du parenchyme de l'ovaire porteur du kyste et la prévention de la survenue d'une lésion kystique sur l'ovaire controlatéral. L'étude rétrospective [5] de 82 kystes ovariens fœtaux chez 79 patientes suivies dans notre institution nous a conduits à revoir la prise en charge en particulier néonatale qui a été protocolisée.

1. Matériel et méthode

Le kyste ovarien fœtal dépisté ou confirmé dans le Centre de Diagnostic Prénatal va être suivi jusqu'à la fin de la grossesse. Les parents ont un entretien avec un membre de l'équipe chirurgicale pour les informer des risques évolutifs avec les propositions thérapeutiques qui en découleraient lors de leur éventuelle survenue et du suivi pluridisciplinaire.

L'attitude post natale concernant un kyste cliniquement bien toléré, ce qui est l'éventualité de loin la plus fréquente, est actuellement nuancée et dépend de l'existence ou non d'une hémorragie intra kystique, de l'ancienneté de l'hémorragie et du caractère uni ou bilatéral du kyste.

Un kyste simple, liquidien strict en anténatal et qui le reste en post-natal, est de principe surveillé cliniquement et échographiquement jusqu'à sa disparition. Lorsque sa taille est importante (> 40 mm) et qu'il est facilement accessible à une ponction

percutanée sous EMLA® et sous contrôle échographique, le geste est proposé et réalisé après accord de la famille.

Un kyste hémorragique est le plus souvent (mais pas toujours) secondaire à une torsion ovarienne et si le délai entre la torsion et l'intervention est supérieur à une semaine, la détorsion chirurgicale n'a aucune chance de permettre la récupération du parenchyme ovarien ; l'opération est donc inutile ; la surveillance ultérieure s'impose cependant en raison des très exceptionnels risques d'occlusion intestinale ou de méconnaissance d'un kyste organique.

Lorsque le kyste est bilatéral avant la naissance, l'éventualité, après l'acquisition de la maturité pulmonaire, d'un déclenchement de la naissance est discutée. Comme affection prédisposante et causale, la recherche de mutation dans le cadre du syndrome de Mac Cune-Albright peut être effectuée sur les cellules du liquide de ponction.

La surveillance post-natale comporte l'examen clinique, l'échographie abdomino-pelvienne, l'évaluation hormonale (œstradiol, LH, FSH), le dosage des marqueurs tumoraux (AFP, BHCG, ACE) selon le calendrier suivant : entre J1 et J3, à J21, M2, M4, M6 et M12. L'éventuelle surveillance ultérieure est fonction de la persistance ou non d'une lésion résiduelle habituellement calcifiée et en règle enlevée chirurgicalement.

2. Résultats

À ce jour 36 nouveaux cas de kyste de l'ovaire fœtal ont été suivis chez 33 enfants :

– **kyste unique simple (n = 26)**. Le diamètre moyen est de 43,4 ± 19,5 mm (médiane 38 mm, extrêmes 30-102 mm). La régression spontanée est la règle (26 sur 27) : 1 s'est produite avant la naissance, 5 au contrôle de J21, 13 supplémentaires au contrôle de M2, 5 à M4, et 1 à M6. Un seul persiste asymptomatique au-delà de 6 mois sous la forme d'une lésion à coque hyperéchogène de 20 mm. La présence de follicules visibles en échographie nous

* Auteur correspondant.
 e-mail : pienkowski.c@chu-toulouse.fr

confirme que l'ovaire est présent et fonctionnel dans 21 cas, il est noté homogène dans 3 cas et dans 2 cas l'ovaire n'a pas été détecté à l'échographie. Les taux d'estradiol moyens sont à $12,2 \pm 9,0$ pg/ml à M2 (extrêmes 2-34 pg/ml et médiane à 10 pg/ml), les autres résultats hormonaux sont en cours d'évaluation.

– **kyste unique hémorragique (n = 4)**. Le diamètre moyen des kystes en anténatal est à $54,5 \pm 10,2$ mm (médiane 57,5 mm, extrêmes 40-63 mm). Ces 4 kystes sont hémorragiques d'emblée. Dans les 4 cas, il persiste une masse hétérogène à M12 sans image folliculaire ovarienne, l'ovaire controlatéral est bien visible et folliculaire. Les taux d'estradiol sont à 12 ± 4 pg/ml à M2 (extrêmes 7-17 pg/ml). Dans tous les cas les marqueurs tumoraux sont dans les limites de la normale pour l'âge ; la diminution progressive des images échographiques n'est pas en faveur d'une tumeur ovarienne.

– **kystes bilatéraux (n = 6 chez 3 patientes)** :

- dans un cas de kyste bilatéral, on notait un kyste liquidien à droite (35 mm) et hémorragique (55 mm) à gauche. La naissance a été déclenchée après maturation pulmonaire. L'enfant a été opérée le 1^{er} jour de vie, le kyste droit a été ponctionné (2,5 ml), à gauche il existait une torsion et une annexectomie a été pratiquée. La recherche de mutation de Mac Cune-Albright n'a pas été possible lors de la ponction mais elle s'est révélée négative dans le sang périphérique. Le bilan à J21 montrait la disparition complète du kyste et un ovaire droit folliculaire (25 mm). La sécrétion d'estradiol était à 15 pg/ml témoignant du caractère fonctionnel de cet ovaire.

- dans 2 autres cas il s'agissait de kystes liquidien bilatéraux, l'un est survenu dans un contexte de diabète gestationnel qui a nécessité un traitement par insuline, les diamètres des kystes droit et gauche étaient de 17 mm, ces 2 kystes ont régressé et n'étaient plus visibles au contrôle à J1, les ovaires étaient folliculaires. Dans le 3^e cas les 2 kystes qui mesuraient 30 mm à droite et 15 mm à gauche ont disparu à M2, les ovaires mesuraient 18 mm de diamètre et étaient folliculaires. Le taux d'estradiol était à 4 et 4,7 pg/ml à M2 dans les 2 cas.

3. Conclusion

Ces résultats préliminaires confortent les conclusions établies lors du travail rétrospectif publié en novembre 2008. Ils demandent, bien sûr, à être confirmés par une cohorte plus importante. Il faudra également envisager une surveillance à plus long terme pour juger de la récupération ovarienne, de la mise en place de la puberté et de la fertilité ultérieure.

4. Remerciements

Nous remercions tout particulièrement le Dr J.-B. Benevent pour nombre d'évaluations prénatales, les Dr P. Bouissou, J.-L. Mouis, T. Fehri qui nous ont permis de suivre un certain nombre de nouveau-nés dont ils avaient eu la charge en post-natal et le Dr C. Puget pour la rigueur de nombreux contrôles échographiques post-nataux.

Références

1. Sapin E, Barge F, Lewin F, et al. Management of ovarian cyst detected by prenatal ultrasound. *Eur J Pediatr Surg.* 1994;4:137-40.
2. Bagolan P, Rivosecchi M, Giorlandino C, et al. Prenatal diagnosis and clinical outcome of ovarian cysts. *J Pediatr Surg* 1992;27:879-81.
3. Bagolan P, Giorlandino C, Nahom A, et al. The management of fetal ovarian cysts. *J Pediatr Surg.* 2002;37:25-30.
4. Brandt ML, Luks FI, Filiatrault D, et al. Surgical indications in antenatally diagnosed ovarian cysts. *J Pediatr Surg* 1991;26:276-82.
5. Galinier P, Carfagna L, Juricic M, et al. Fetal ovarian cysts management and ovarian prognosis: a report of 82 cases. *J Pediatr Surg.* 2008;43:2004-9.
6. Monnery-Noché ME, Auber F, Jouannic JM, et al. Fetal and neonatal ovarian cysts. *Prenat Diagn.* 2008;28:15-20.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Hyperplasie congénitale des surrénales, Hypospadias, Cryptorchidie, Différenciation sexuelle, Ambiguïté sexuelle

Conduite à tenir devant une anomalie des organes génitaux externes découverte à la naissance

Neonatal management of disorders of sex differentiation

C. Bouvattier*, M. David, C.-L. Gay, P. Bougnères, P. Chatelain

Centre de référence des maladies du développement sexuel, Lyon-Paris, France

Les anomalies de la différenciation sexuelle sont encore souvent découvertes en période néonatale, lors de l'examen systématique des organes génitaux du nouveau-né. Dans tous les cas, il faut être conscient de la charge émotionnelle importante : si tous les diagnostics sont habituellement révélés aux parents et aux enfants atteints, il est important que l'information soit transmise par des personnes habituées à ce type de situation.

1. Quand évoquer le diagnostic ?

Une anomalie de la différenciation sexuelle (ADS) doit être évoquée chez un nouveau-né devant :

- une cryptorchidie bilatérale avec testicules non palpés ;
- un hypospadias postérieur chez un enfant ayant l'aspect d'un garçon ;
- un hypospadias, même peu sévère, avec une verge petite (< 2 cm) et/ou une cryptorchidie, et/ou une anomalie d'implantation du scrotum ;
- un aspect clairement « indéterminé » des organes génitaux ;
- un orifice vaginal non visible ou fusion postérieure des bourrelets génitaux (grandes lèvres) ;
- une hypertrophie isolée du clitoris ;
- des organes génitaux externes féminins avec présence d'une masse uni ou bilatérale dans les grandes lèvres ou les canaux inguinaux, pouvant faire suspecter la présence de testicules.

2. Que faire devant une suspicion d'anomalie des organes génitaux ?

Trois choses sont importantes :

- surseoir transitoirement à la déclaration de l'enfant auprès des autorités d'État Civil. Lorsqu'un enfant naît avec une ambiguïté sexuelle, l'article 289-1983 du code d'État Civil autorise les parents, si le médecin ne peut pas donner d'indication sur le sexe probable du nouveau-né, à demander au procureur de la République qu'aucune mention de sexe ne soit initialement inscrite dans l'acte de naissance ;
- parler aux parents, expliquer que le bébé présente une anomalie des organes génitaux et qu'il n'est pas possible de déterminer

son sexe immédiatement. Parler « du bébé », « de votre enfant ». Proposer de donner un surnom (en général les surnoms ne sont pas sexués) à l'enfant ;

- faire une description anatomique précise. Comme certaines anomalies de la différenciation sexuelle vont faire discuter un choix de sexe différent du sexe caryotypique, le phénotype de l'enfant doit être décrit dans des termes indifférenciés. Des schémas ou des photographies accompagneront l'examen clinique.

La présence de **gonades** palpables dans les bourrelets génitaux ou dans le canal inguinal est primordiale pour le raisonnement étiologique :

– Si une gonade est palpée, c'est a priori un testicule, et donc un défaut de virilisation chez un nouveau-né de caryotype 46,XY est le plus probable (ADS 46,XY).

– Si aucune gonade n'est palpée, le nouveau-né est probablement une fille 46,XX virilisée (ADS 46,XX), et le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales doit être évalué de façon urgente.

Le **bourgeon génital** est défini par sa longueur, son épaisseur, sa couture, et la position de l'urètre. Une longueur <25 mm est habituelle. L'hypospadias désigne un méat urinaire en position anormale. À la base du bourgeon, il est postérieur.

Les **bourrelets génitaux** peuvent être striés transversalement, d'aspect scrotal, ou au contraire lisses, évoquant des grandes lèvres. Le nombre d'orifices (urétral, vaginal) sera noté.

L'examen clinique doit être complet et cherchera une dysmorphie, des anomalies squelettiques, rénales, anales ou cutanées.

Une fois l'analyse clinique réalisée, et les parents informés, les examens sont orientés par les hypothèses diagnostiques. Le tableau I résume les principaux examens à prescrire dans le contexte de l'urgence. Dans tous les cas, vous pouvez joindre un médecin du centre de référence des anomalies du développement sexuel au 04 72 12 95 27 (Lyon) ou 01 40 48 80 80 (Paris), ou contacter l'endocrinologue pédiatre du centre de compétence de votre région.

3. Principales étiologies des ambiguïtés sexuelles

3.1. Les déficits de la stéroïdogénèse surrénalienne

En cas d'anomalie des organes génitaux externes, les blocs enzymatiques surrénaliens sont **les seules urgences thérapeutiques**, car ils sont responsables d'une insuffisance surrénalienne.

* Auteur correspondant.
 e-mail : c.bouvattier@svp.aphp.fr

Tableau I
Principaux examens à prescrire.

Examens dont le résultat peut être obtenu en moins de 48 h	Diagnostic de sexe chromosomique (présence du gène SRY par FISH ou PCR), confirmé secondairement par le caryotype. Dosage de la 17OH-progesterone (ne pas attendre le résultat du dépistage néonatal) Échographie pelvienne (présence ou non d'un utérus, malformation associée)
Examens à prélever en période néonatale	Prélèvement de plasma maternel pour dosages des androgènes (dans les heures qui suivent la naissance) J1 : dosage de FSH et LH et testostérone, œstradiol, AMH, inhibine B, Δ4, DHT, 17OHP
Autres en fonction de l'orientation, en centre spécialisé	Diagnostic étiologique d'une ADS 46,XY ou 46,XX Bilan anatomique (indication et date en fonction du contexte)

• Le déficit en 21-hydroxylase est le plus fréquent. Il entraîne une hypertrophie clitoridienne, avec, dans les formes majeures, un urètre au bout du bourgeon génital, sans gonade palpée, chez les filles. Il n'y a pas d'anomalie génitale chez les garçons. Le risque de syndrome de perte de sel est majeur.

• Le déficit en 3β-hydroxystéroïde deshydrogénase est très rare. La virilisation des petites filles est absente ou modérée. Il est responsable d'hypospadias chez les garçons. Le risque de syndrome de perte de sel est majeur.

Ces 2 déficits enzymatiques sont dépistés par un dosage de la 17OHP. La perte de sel qui accompagne l'insuffisance surrénalienne néonatale peut engager le pronostic vital. Elle doit être dépistée par une surveillance clinique et des ionogrammes sanguins et urinaires. Elle doit être prévenue par un traitement substitutif gluco et minéralocorticoïde.

Le déficit en 11β-hydroxylase, qui entraîne une hypertrophie clitoridienne chez les filles, et pas d'anomalie génitale chez les garçons, ne donne pas de perte de sel.

3.2. Les grands cadres diagnostiques des anomalies de la différenciation sexuelle (fig. 1 et 2)

Un transfert rapide de l'enfant dans un centre spécialisé permettra un bilan étiologique complet. La prise en charge de l'anomalie de la différenciation sexuelle du nourrisson est loin d'être simple. Les décisions thérapeutiques dépendent de l'anatomie des organes génitaux et des possibilités de réparation chirurgicale (vagin, utérus, taille du bourgeon génital, ...), du diagnostic étiologique et de l'évolution prévisible, en particulier en période post-pubertaire. Une cause précise est retrouvée chez près de 100% des petites filles virilisées (ADS 46,XX), alors que chez des garçons mal virilisés (ADS 46,XY), l'enquête étiologique est plus longue et délicate. Le pédiatre doit garder à l'esprit que la naissance d'un nourrisson porteur d'une ambiguïté sexuelle met les parents dans une situation psychologique très difficile. La façon dont la naissance d'un enfant de sexe « indéterminé » est vécue dépend de facteurs personnels et culturels, et influe sur les relations parents-enfant et sur les bases de la vie psychique de l'enfant.

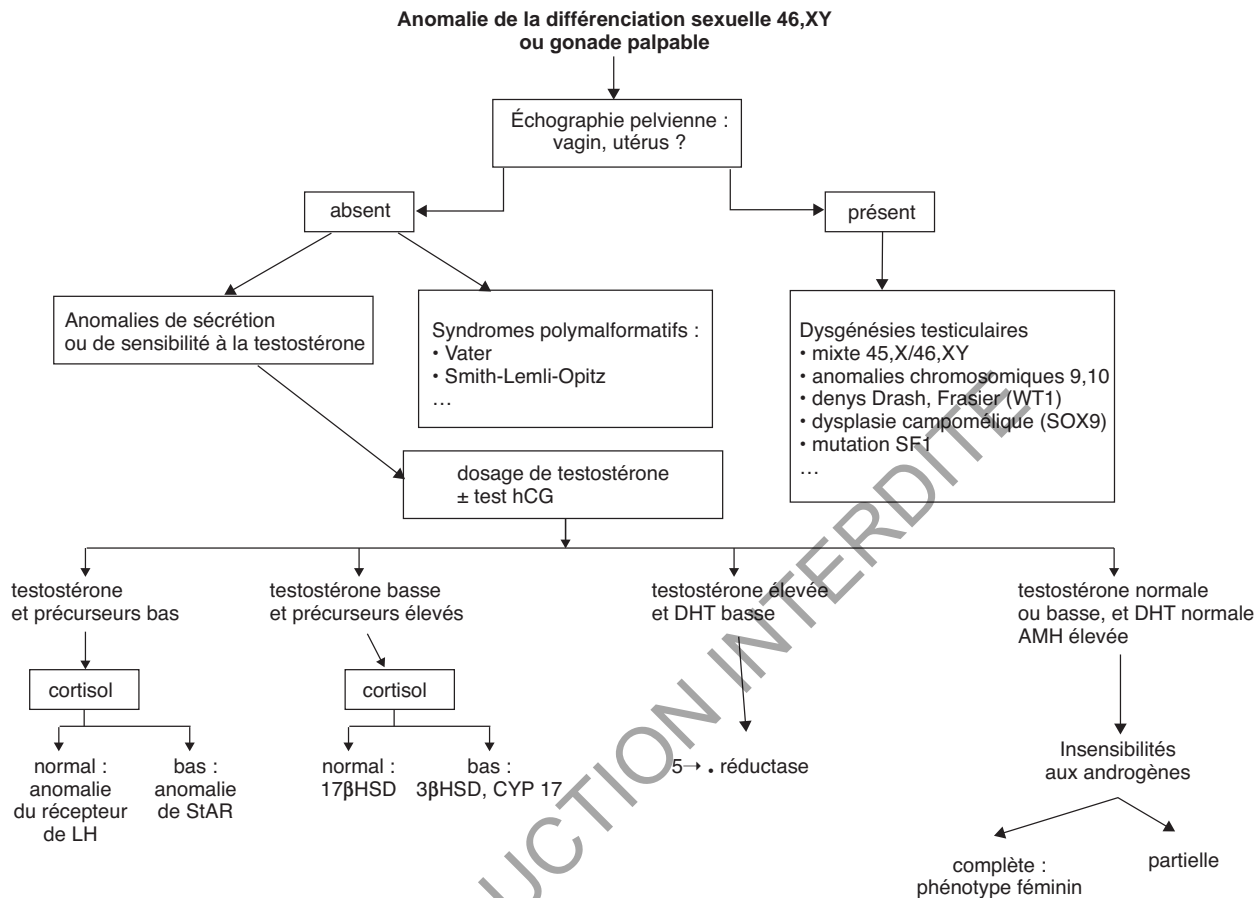


Figure 1. Anomalie de la différenciation sexuelle 46,XY ou gonade palpable.

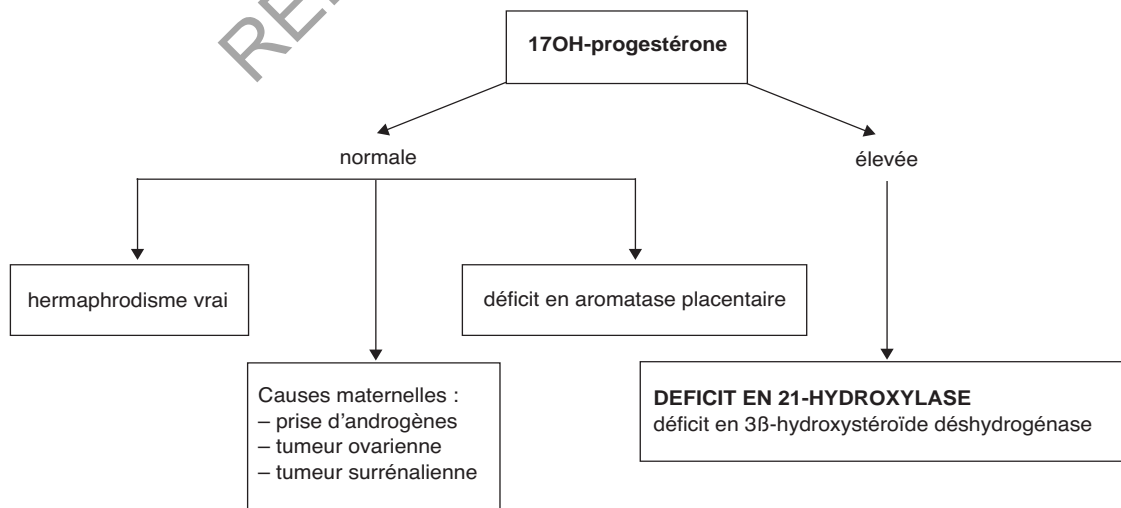


Figure 2. Anomalie de la différenciation sexuelle 46,XX ou gonade non palpable.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Taille, Gigantisme, Œstrogènes

Bénéfices et risques du traitement par œstrogènes de la grande taille constitutionnelle chez la jeune fille

Risks and benefits of oestrogen treatment for tall stature girls

T. Edouard*, C. Pienkowski, M. Tauber

Unité d'endocrinologie pédiatrique et gynécologie médicale, hôpital des Enfants
 CHU de Purpan, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9, France

La grande taille est définie par une taille supérieure au 97^e percentile ou à 2 déviations standards (DS) au-dessus de la taille moyenne pour un âge, un sexe et dans une population donnée (courbes de Sempé en France) ; on parle de gigantisme quand la taille est supérieure à 3 DS. Le plus souvent, la grande taille est constitutionnelle, cependant elle peut être le signe d'une affection grave qu'il faut savoir dépister. Dans les avancées staturales pathologiques, la surveillance est indispensable pour un dépistage précoce des complications essentiellement tumorales (prédisposition tumorale dans le syndrome de Sotos) ou cardiovasculaires (dilatation de l'aorte dans le syndrome de Marfan). Dans les grandes tailles constitutionnelles, le motif de consultation est le plus souvent l'évaluation du pronostic statural afin de discuter un traitement freinateur de la croissance.

Les fortes doses d'œstrogènes sont utilisées depuis plus de 50 ans pour réduire la taille finale des grandes tailles constitutionnelles de la fille [1]. L'idée est venue de l'observation du retentissement statural des pubertés précoces. Par la suite, des études ont montré que de fortes doses d'œstrogènes agissent au niveau des cartilages de conjugaison en inhibant la vitesse de croissance et en accélérant la maturation osseuse avec pour conséquence une diminution de la taille adulte. Malgré la large utilisation de ce traitement, l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ce traitement est encore discutée notamment au regard des effets à court terme sur la coagulation et du risque à long terme sur la fertilité et la carcinogénèse.

1. Justification du traitement et indications

Le traitement des grandes tailles est essentiellement basé sur des considérations psychologiques et sociales, d'un point de vue médical strict, il n'y a pas de raison à proposer un traitement [2]. Bien qu'il existe peu d'études dans la littérature, les problèmes potentiels suivants sont souvent évoqués : sentiment d'être différent, victime de remarques blessantes, exclusion d'activités sociales, difficultés à trouver des vêtements et chaussures adaptées, crainte au sujet de la vie professionnelle et difficultés à trouver un partenaire. Il est intéressant de noter qu'une mère,

ayant eu des difficultés au cours de l'adolescence liées à une grande taille, est souvent à l'origine de la consultation de sa fille. La fille elle-même n'est habituellement pas ennuyée par sa taille et peut même en être fière car elle est souvent considérée plus âgée qu'elle n'est.

Le traitement peut être indiqué chez les filles dont le pronostic statural dépasse 185 cm (3 DS) et dont la tolérance psychologique à la grande taille est mauvaise. Le seuil, arbitraire, est passé de 180 à 185 cm en 20 ans.

2. Prédiction de taille

C'est l'évaluation de la taille prédite qui est un élément majeur de discussion pour l'indication thérapeutique. Les différentes techniques utilisent l'âge osseux comme indicateur de la maturation squelettique pour estimer la taille adulte. Les deux méthodes les plus utilisées sont celles de Bayley-Pinneau et de Tanner-Whitehouse qui utilisent l'âge osseux évalué respectivement par la méthode de Greulich-Pyle et de Tanner.

Les méthodes de prédiction ont été proposées pour des enfants de taille normale et aucune n'est considérée comme parfaite appliquée à des enfants de grande taille. La prédiction de taille adulte, parfois surestimée est plus précise avec l'augmentation de l'âge. Le pronostic statural, ainsi que sa marge d'erreurs, doit être exposé à l'enfant et à sa famille.

3. Conduite du traitement par œstrogènes

Les œstrogènes les plus utilisés sont l'éthinyl œstradiol (avec des doses recommandées qui se sont abaissées progressivement jusqu'à 100 µg/jour), les œstrogènes conjugués (Prémarin®) et maintenant le 17 β-œstradiol (6 à 8 mg/j) [3]. La dose de 8 mg de 17 β-œstradiol est équivalente à 100 µg/jour d'éthinyl œstradiol. Ce traitement de 20 à 25 jours par mois est combiné à un traitement progestatif 10 à 15 jours par mois pour induire des menstruations cycliques et pour éviter une hypertrophie endométriale.

Ils sont prescrits en général juste en début de puberté après une enquête familiale soigneuse (antécédents de cancers du sein, de l'utérus ou de l'ovaire, accidents thromboemboliques veineux), un bilan glucidique (glycémie à jeun), lipidique (profil lipidique complet à jeun) et d'hémostase (TP, TCA, antithrombine III, protéine

* Auteur correspondant.
 e-mail : edouard.t@chu-toulouse.fr

C et protéine S, facteur Willebrand). Le traitement est contre-indiqué s'il existe des antécédents familiaux de premier degré ou des perturbations du bilan initial.

4. Bénéfices et risques

4.1. Les bénéfices

Ils concernent la diminution de la taille par rapport à la taille prédite et les conséquences psychosociales.

La diminution de taille par rapport à la taille prédite est variable suivant les études de 2 à 10 cm avec une variation individuelle importante [3]. Les études sont très difficilement comparables du fait des variations importantes entre les modalités de traitement (type d'œstrogène et dosage), la durée du traitement et l'âge d'arrêt. L'efficacité de cette thérapeutique dépend de l'âge osseux au début du traitement. À la dose de 100 µg/jour d'éthinyl œstradiol, la réduction de taille est d'autant plus importante que l'âge osseux est jeune au début du traitement : 6 cm quand l'âge osseux est de 10 ans, 5 cm à 12 ans, 2 cm à 13 ans et 0 à 14 ans [4]. Actuellement le 17 β-œstradiol est préféré à l'éthinyl œstradiol mais peu d'études sont rapportées. Dans l'étude de Radivojevic et al., chez 26 filles traitées par 4 à 8 mg de 17 β-œstradiol à un âge moyen de 12 ans, la réduction de taille est en moyenne de 2,4 cm après 1,6 ans de traitement [5].

Enfin, le traitement doit être poursuivi jusqu'à la soudure complète des épiphyses (définie par une vitesse de croissance inférieure à 2 cm/an et un âge osseux supérieur à 16 ans) sinon il peut exister une croissance additionnelle à l'arrêt du traitement.

Le succès du traitement en termes de « bien-être psychosocial » est très difficile à évaluer. D'après l'étude de Weiman et al., 84,6 % des filles traitées sont reconnaissantes d'avoir été traitées (15,4 % le regrettent) et 61,5 % d'entre elles ne se sont pas plaintes de ce traitement (38,4 % ont trouvé ce traitement désagréable) [6]. Dans une autre étude concernant la satisfaction rétrospective de la décision médicale, 80 % des filles traitées et 64 % des filles non traitées sont satisfaites de leur décision [4]. De manière intéressante, dans cette même étude, 82 % des filles traitées et 79 % de celles non traitées sont satisfaites de leur taille finale.

4.2. Les risques

La tolérance à court terme est généralement bonne. La prise de poids est la plainte la plus fréquente, d'autres effets indésirables sont parfois notés à type de céphalées, nausées, crampes nocturnes, pigmentation de l'aréole et du sein, tension mammaire, galactorrhée, irrégularité menstruelle, kystes ovariens, hyperlipidémie [3,7]. D'exceptionnels accidents thromboemboliques veineux ont été décrits, la plupart des cas sont apparus chez des enfants présentant d'autres facteurs de risques (antécédents familiaux par exemple) ou lors de l'emploi de fortes doses d'éthinyl œstradiol (>100 µg/jour). Ce risque thromboembolique existe quel que soit le mode d'administration par patch, comprimé ou voie endovaginale. Une étude récente retrouve une influence contradictoire des œstrogènes sur la coagulation avec un effet à la fois pro-coagulant (par diminution de l'antithrombine) et anti-coagulant (par diminution du facteur Willebrand) [8]. Le respect des contre-indications (antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques et perturbation du bilan d'hémostase initiale) doit permettre d'éviter ces accidents.

La tolérance à long terme est peu connue et toujours source de questionnement notamment concernant les conséquences sur la

fertilité et le risque potentiel de cancers œstrogénodépendants.

Une étude récente a évoqué la possibilité de diminution de la fertilité chez les femmes qui avaient été traitées pendant l'enfance [9]. Cette étude a comparé le devenir de 371 jeunes femmes de grande taille traitées par œstrogènes dans l'enfance au devenir de 409 femmes de grande taille non traitées. Après ajustement pour l'âge, les femmes traitées étaient plus susceptibles d'échouer à procréer dans les 12 mois précédents (risque relatif 1,8, intervalle de confiance 1,4-2,3), de consulter un médecin du fait de difficultés à procréer (risque relatif 1,8, 1,4-2,3) ou d'avoir pris des médicaments pour la fertilité (risque relatif 2,05, 1,4-3). Cependant, 77,4 % des femmes traitées avaient déjà été enceintes, contre 76,5 % chez les femmes non traitées : elles parvenaient à concevoir mais devaient plus souvent requérir à une aide. Dans cette étude, les femmes traitées avaient une taille finale supérieure (179 ± 4 cm) à celle des femmes non traitées (176,8 ± 4,9 cm). Si l'on considère que le traitement a réduit la taille finale, il est probable que la croissance spontanée des femmes traitées était supérieure à celle des femmes non traitées et qu'il s'agit donc de 2 populations différentes en termes de croissance et peut-être de fertilité.

De nombreuses études épidémiologiques et d'essais cliniques randomisés ont souligné que l'exposition aux œstrogènes est un déterminant important de risque de cancer du sein [10], il est donc licite de se poser la question du risque potentiel de cancer chez les femmes de grande taille traitées. Cependant, l'étude des conséquences à long terme est difficile car aucune cohorte de jeunes filles traitées n'a été suivie à l'âge adulte, de plus, la morbidité et la mortalité des femmes adultes de grande taille sont peu connues. Plusieurs études épidémiologiques ont montré un risque accru de cancer du sein ou du colon, après ajustement pour les autres facteurs de risque, chez les femmes de grande taille non traitées, en particulier celles avec des membres longs.

5. Conclusion

Les œstrogènes sont utilisés dans le traitement des filles de grande taille depuis 50 ans, cependant des incertitudes concernant les indications, l'efficacité et les risques persistent. L'efficacité en termes de diminution de taille par rapport à la taille prédite est très variable, selon les études et au niveau individuel, et le succès du traitement en termes de « bien-être psychosocial » est très difficile à évaluer. La tolérance à court terme est bonne mais peu connue à long terme et toujours source de questionnement notamment concernant les conséquences sur la fertilité et le risque potentiel de cancers œstrogénodépendants. Ce traitement doit être discuté au cas par cas chez les filles dont la tolérance psychologique à la grande taille est mauvaise. Dans l'avenir, d'autres possibilités thérapeutiques (comme les modulateurs sélectifs du récepteur aux œstrogènes (*selective oestrogen receptor modulators*, SERMs)) permettront peut-être d'améliorer le traitement de ces jeunes filles.

Références

1. Goldzieher MA. Treatment of excessive growth in the adolescent female. *J Clin Endocrinol Metab* 1956;16:249-52.
2. Louhiala P. How tall is too tall? On the ethics of oestrogen treatment for tall girls. *J Med Ethics* 2007;33:48-50.
3. Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998;19:540-58.

4. Ignatius A, Lenko HL, Perheentupa J. Oestrogen treatment of tall girls: effect decreases with age. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:712-7.
5. Radivojevic U, Thibaud E, Samara-Boustani D, et al. Effects of growth reduction therapy using high-dose 17beta-estradiol in 26 constitutionally tall girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:423-8.
6. Weimann E, Bergmann S, Bohles HJ. Oestrogen treatment of constitutional tall stature: a risk-benefit ratio. *Arch Dis Child* 1998;78:148-51.
7. Barnard ND, Scialli AR, Bobela S. The current use of estrogens for growth-suppressant therapy in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15:23-6.
8. Rask O, Nilsson KO, Berntorp E. Oestrogen treatment of constitutional tall stature in girls: is there a risk of thrombosis or bleeding? *Acta Paediatr* 2008;97:342-7.
9. Venn A, Bruinsma F, Werther G, et al. Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet* 2004 ;364 :1513-8.
10. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270-82.

REPRODUCTION INTERDITE



Acquisition de la masse osseuse chez l'enfant : physiopathologie et évaluation

Bone mass acquisition in children: pathophysiology and evaluation

N. Alos*, F. Rauch

Service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Ste-Justine, Université de Montréal, 3175 chemin de la Côte Ste-Catherine, H3T 1C5, Montréal, Québec, Canada

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Os, Ostéoporose, Masse osseuse

L'acquisition de la masse osseuse (MO) est un processus dynamique complexe qui débute dès la vie intra-utérine et se poursuit à la puberté jusqu'aux premières années de la vie de jeune adulte. On a alors atteint notre pic de MO. Le pic de MO est reconnu comme déterminant clé de la santé osseuse ou du risque d'ostéoporose chez l'adulte.

Pendant le développement du squelette, la forme des os subit des changements importants en longueur et en largeur. Le processus de croissance en longueur a largement été étudié mais celui de la croissance osseuse en largeur est encore peu connu. Le diamètre osseux est pourtant un déterminant majeur de la résistance osseuse.

Le développement osseux est beaucoup plus qu'un changement de masse ou de densité osseuse. Les phénomènes de la croissance confèrent à l'enfant des particularités osseuses qui le différencient beaucoup de celles de l'adulte. Les connaissances actuelles des déterminants de la santé osseuse chez l'enfant sont résumées ici et devraient déterminer notre approche pour évaluer la MO.

1. L'os : un organe à part entière

La croyance que le squelette n'est qu'une charpente inerte est maintenant bannie. Bien que sa fonction primaire soit mécanique, l'os intègre plusieurs fonctions vitales et métaboliques de notre organisme (l'homéostasie minérale, l'hématopoïèse, influence le métabolisme glucidique et énergétique [1]). De plus, la renaissance de la théorie du mécanostat en 1987 par Frost, apporte une vision nouvelle de l'os, organe capable de réguler sa masse et son architecture dans l'objectif de préserver l'intégrité de sa structure et de sa résistance, tout en s'adaptant continuellement aux différents stimuli [2]. L'ostéocyte, cellule mécanosensible, contrôlerait l'équilibre de ce modèle.

L'os est constitué d'une matrice ou ostéoïde, composée essentiellement de collagène (90 %), dans laquelle le calcium se dépose sous forme d'hydroxyapatite. Cette combinaison collagène et phosphate de calcium lui confère sa solidité tout en préservant un degré de flexibilité qui lui permet de résister au stress musculaire. L'os est dégradé et synthétisé respectivement par deux types cellulaires : ostéoclastes et ostéoblastes, d'origine embryonnaire différente et effecteurs de l'unité du remodelage.

L'os cortical représente 80 % de la MO et est situé au niveau de la diaphyse des os longs ou entoure les os plats. L'os trabéculaire est situé au niveau des métaphyses des os longs et à la partie centrale des os plats.

La masse squelettique passe de 70 g à la naissance à 2400 g/3300 g chez l'adulte, femme/homme respectivement. Ce gain de MO est linéaire jusqu'à l'adolescence puis accélère au moment de la puberté. Cependant il diffère dans le temps selon les sites osseux de croissance (os longs versus vertèbres) et est décalé par rapport à la croissance puisque seulement 60 % du pic de MO est acquis lorsque le pic de croissance statural est atteint.

2. Particularités du développement osseux chez l'enfant

2.1. Le développement osseux fœtal

Dès la 9^e semaine de gestation, la forme basale des os du squelette du fœtus est établie selon une planification génétiquement prédéterminée (rôle des morphogènes). Les différentes structures du squelette encore cartilagineuses évoluent sous les phénomènes d'ossification, minéralisation et croissance résultant en une croissance importante sans pour autant de grand changement de forme [3, 4].

2.2. Le développement osseux après la naissance

La MO du squelette en croissance augmente grâce aux processus de croissance en longueur, en diamètre au niveau du périoste et de l'os endocortical (surface interne du cortex). La croissance osseuse en longueur est la résultante de l'action des chondrocytes des zones prolifératives et hypertrophiques du cartilage de croissance. Ce processus est contrôlé par des facteurs systémiques et paracrines mais également mécaniques. La croissance en longueur se ferait au détriment de la stabilité si cet effet n'était pas contrebalancé par la croissance osseuse circonferentielle. Cette croissance ou modelage se fait par apposition osseuse par les ostéoblastes au niveau du périoste. Les taux d'apposition d'os périosté suivent des changements similaires aux courbes de percentiles de vitesse de croissance : croissance rapide dans les premiers mois de vie, ralentissement jusqu'à un nadir autour de 5 ans suivi par un pic pubertaire. Cependant cette croissance

* Auteur correspondant.

e-mail : nathalie.alos@recherche-ste-justine.qc.ca

périostée se fait avec des taux d'apposition différents selon les sites osseux et suivant le développement neuro-moteur de l'enfant : ainsi au stade de la marche, le taux d'apposition au niveau du fémur est 4 fois supérieur à celui de l'humérus. Le contrôle de la croissance périostée est encore méconnu mais il est évident que les forces mécaniques musculaires jouent un rôle déterminant dans le développement de type de croissance osseuse. Les surfaces osseuses endocorticales sont elles aussi soumises au processus de formation ou de résorption osseuse selon le site osseux ou le stade de développement.

Au niveau trabéculaire, la MO augmente avec une augmentation d'épaisseur et du nombre des trabécules du fait d'une balance positive du phénomène du remodelage jusqu'à la fin du développement osseux [3, 4].

3. Déterminants génétiques de la MO

Les études menées chez les jumeaux suggèrent qu'ils expliquent 80 % de la variabilité du pic de masse osseuse, alors que les 20 % restants sont modulés par des facteurs environnementaux et hormonaux. L'influence de la génétique sur la MO est largement médiée par la taille du squelette et de la masse musculaire. Une grande variété de gènes (dont VDR, collagène de type 1, récepteur des estrogènes, IGF1, IL6, TGF β , LRP5, leptine et BMP2) est responsable de l'acquisition de la MO et leurs polymorphismes influencent cette variabilité chez l'adulte. Cependant, l'importance de cet effet sur la MO chez l'enfant n'a pas été parfaitement évaluée.

Le sexe influence significativement le « timing » de l'acquisition osseuse. Les garçons ont une MO plus importante que les filles surtout parce qu'ils ont des os plus larges et plus longs, alors que les différences de densité osseuse volumétrique sont peu importantes entre les 2 sexes.

Les populations noires américaines ont des MO supérieures aux populations non-noires. Leur densité minérale osseuse volumétrique est plus élevée. Aucune différence entre les autres races n'a cependant été rapportée, lorsque l'on corrige les données pour la taille [5].

Les facteurs épigénétiques, par modification de l'expression de certains gènes sous l'effet de facteurs environnementaux, jouent aussi un rôle important.

4. Déterminants endocriniens de la MO

L'hormone de croissance (GH) est un facteur important de l'augmentation de la MO pendant les années de croissance ainsi qu'après l'acquisition de la taille finale adulte. L'augmentation des androgènes surrénaliens lors de l'adrénarchie a aussi un effet bénéfique sur l'accrétion de la MO dans les 2 sexes. À la puberté, les taux de GH et d'IGF1 augmentent de façon considérable, potentialisés par les œstrogènes chez la fille comme chez le garçon. Au niveau des os longs, la morphologie et la formation osseuse sont dépendantes des influences hormonales à la puberté. Les œstrogènes favorisent chez la fille une accumulation d'os endocortical, afin de prévoir les mobilisations rapides demandées par les grossesses et l'allaitement, ceci sans risque secondaire de diminution de la résistance osseuse. Chez le garçon, la testostérone et l'IGF1 vont favoriser le développement musculaire et la croissance osseuse périostée [6].

5. Déterminants mécaniques

5.1. Masse musculaire et MO

La relation MO et masse musculaire est similaire chez les filles et les garçons avant la puberté. À la puberté, l'acquisition de la masse musculaire, chez le garçon et la fille, survient après le pic de croissance pubertaire. Cependant, le pic de développement de la masse musculaire pubertaire précède de 0,4 à 0,6 ans le développement de la MO aux différents sites osseux. Cette période précédant la croissance osseuse périostée, permettant une résistance osseuse maximale et adaptée au développement musculaire, pourrait être une possible explication du taux élevé de fractures rencontré à la puberté [7].

5.2. Force musculaire et résistance osseuse

L'activité physique augmente l'acquisition de la MO des enfants qui font des activités physiques avec mise en charge. Toute activité débutée avant ou en début de puberté semble avoir un plus grand impact sur l'acquisition de la MO. Un programme scolaire de sauts durant les années du primaire augmente de façon significative la MO des enfants exposés au niveau fémoral et lombaire. Le même programme réalisé chez des jeunes adolescents, a montré un impact encore plus grand. L'activité physique pendant l'enfance représente un facteur important de prédiction du pic de MO, expliquant jusqu'à 17 % de sa variance. L'impact à long terme de cette activité physique doit cependant être clarifié.

5.3. Unité fonctionnelle muscle-os

Le couple muscle-os n'est pas seulement anatomique mais fonctionnel avec un rôle déterminant dans le développement et l'intégrité du capital osseux. Ce couple est une unité fonctionnelle complexe régulée par des circuits hormonaux communs dont les déterminants, autres que mécaniques, sont l'axe IGF1, les stéroïdes sexuels, certaines hormones du tissu adipeux et la vitamine D [8]. Toute atteinte de cette unité fonctionnelle résultera en un développement insuffisant du capital osseux.

6. Déterminants nutritionnels

6.1. Nutrition inadéquate et MO

Apports caloriques insuffisants et nutriments pauvres en protéines prédisposent à l'ostéopénie. Par ailleurs, les perturbations endocriniennes secondaires à la dénutrition (perturbations de l'axe GH-IGF1, hypogonadisme) contribuent à augmenter ce phénomène.

6.2. Calcium

Des études récentes ont mis en évidence l'importance de l'apport en calcium sur l'optimisation du pic de MO. Les bénéfices de cet apport semblent dose dépendant, cependant, comme pour d'autres nutriments, avec une valeur seuil. Ces bénéfices semblent prédominer en période prépubertaire. L'impact est surtout sur la MO spinale mais il augmenterait aussi la réponse de la synthèse corticale à l'activité physique.

6.3. Vitamine D

La vitamine D, prohormone est un facteur nutritionnel essentiel pour un processus de minéralisation optimal de l'ostéoïde. Il existe une résurgence de déficit en vitamine D dans nos sociétés surtout parmi les minorités ethniques. Des campagnes de santé publique travaillent à préserver la santé osseuse de ces enfants, futurs

adultes de demain. Les recommandations varient selon les pays mais un apport de 400UI/jour pour un enfant semble suffisant sur le plan osseux.

7. Fractures et santé osseuse

La propriété principale de l'os est sa résistance. Une fracture survient lorsque la force appliquée excède sa résistance. La résistance est fonction de plusieurs facteurs : masse et densité osseuse, microarchitecture, et géométrie.

Les différentes technologies disponibles pour l'évaluation de la MO apportent des indicateurs de stabilité osseuse établis pour l'adulte. Elles sont loin de donner une image objective de ce qui se passe réellement chez l'enfant en croissance. Une approche plus fonctionnelle, basée sur la théorie du mécanostat et l'unité fonctionnelle muscle-os, semble actuellement la plus appropriée pour évaluer l'équilibre résistance osseuse et contraintes musculaires chez l'enfant [9]. Une MO diminuée n'est pas forcément causée par un effet direct d'une maladie mais indirectement par atteinte musculaire ou diminution d'utilisation.

8. Conclusion

L'enfance et l'adolescence sont des périodes critiques pour l'acquisition de la MO. Bien que les influences génétiques soient des déterminants importants, les différents déterminants

environnementaux cités sont importants dans le sens où ils peuvent être modifiés pour optimiser la MO pendant ces années de croissance.

Références

1. Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:161-6.
2. Frost HM. Bone mass and the mechanostat: a proposal. *Anat Rec* 1987;219:1-9.
3. Rauch F. Bone accrual in children: adding substance to surfaces. *Pediatrics* 2007;119: S137-40.
4. Rauch F. Histomorphometric evaluation of skeletal development. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:29-31.
5. Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, et al. Bone mineral acquisition in healthy asian, hispanic, black and caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4702-12.
6. Seeman E. Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:4576-84.
7. Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, et al. The "muscle-bone unit" during the pubertal growth spurt. *Bone* 2004;34:771-5.
8. Žofkova I. Hormonal aspects of the muscle-bone unit. *Physiol Res* 2008;57:5159-69.
9. Schoenau E, Neu MC, Manz F. Muscle mass during childhood: relationship to skeletal development. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:105-8.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Ostéoporose, Minéralisation osseuse, Densitométrie

Évaluation de la masse osseuse chez l'enfant : modalités, perspectives

Bone mass evaluation in children: technical measurements, perspectives

E. Blondiaux¹, C. Cellier^{*}, E. Mallet²

¹Service d'imagerie pédiatrique et fœtale, CHU de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France

²Centre de référence des maladies rares du calcium, CHU de Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France

Les techniques de mesure de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle sont actuellement en pleine expansion dans le domaine pédiatrique.

Ces examens ont des intérêts multiples : pouvoir affirmer l'ostéoporose, quantifier le degré de déminéralisation et surveiller des maladies ou des traitements à risque pour le métabolisme osseux.

Ces examens font appel au même type de matériel que chez l'adulte, mais l'analyse des résultats obtenus chez un enfant doit se faire en considérant l'âge, la taille, le poids, la maturation osseuse et le stade pubertaire. Par ailleurs, les critères de l'OMS définissant l'ostéoporose et l'ostéopénie en fonction du T-score chez l'adulte ne sont pas applicables chez l'enfant. Il n'existe pas de seuil actuellement en fonction du Z-score.

1. Techniques d'évaluation de la masse osseuse chez l'enfant

1.1. Absorptiométrie à rayon X en double énergie (DXA)

Largement développée chez l'adulte, cette méthode est actuellement considérée comme la méthode de référence [1]. Elle est basée sur les différentes absorptions tissulaires de deux faisceaux de photons à énergies différentes. Elle permet ainsi de faire la différence entre tissu minéralisé et tissu non minéralisé. On peut ainsi, en imagerie corps entier, mesurer le contenu minéral osseux, la masse musculaire et la masse grasse. Il s'agit d'une projection d'un volume sur un plan, les résultats sont exprimés en g/cm², en T ou en Z score. L'exactitude des mesures varie de 3 à 4 % entre différentes machines provenant de constructeurs différents pour une mesure de DMO sur une pièce osseuse. La reproductibilité est estimée par le coefficient de variation qui est de 1 % au niveau du rachis chez l'adulte [2]. En pédiatrie, les résultats densitométriques sont obtenus sur un squelette en croissance. Il a été montré que les courbes de DMO sont bien corrélées aux courbes de croissance [3]. Il convient donc d'interpréter les résultats par DXA chez l'enfant après correction des résultats pour la taille pour permettre un suivi longitudinal,

qui est alors bien corrélé aux valeurs des crosslaps sériques [4]. De même, l'évaluation de la masse grasse et de la masse maigre doit se référer au poids corporel. La durée de l'examen est de 2 à 15 minutes et nécessite une immobilité parfaite. L'irradiation délivrée est très faible avec une dose effective d'environ 4 μSv pour une mesure corps entier [5].

Cette technique présente de nombreux avantages parmi lesquels la faible irradiation. Néanmoins les modifications de la taille corporelle du squelette (taille et forme des vertèbres), ainsi que du poids au cours de la croissance diminuent sa reproductibilité chez un même sujet s'ils ne sont pas corrigés. La DXA permet une approche globale de la masse osseuse sans différenciation de l'os trabéculaire et cortical.

1.2. Ostéodensitométrie par scanner (QTC)

La tomodensitométrie a été utilisée pour la mesure la densité minérale osseuse dès 1979 [6]. Elle permet d'obtenir une imagerie tridimensionnelle, non influencée par les structures adjacentes. La mesure est effectuée au niveau du rachis lombaire de L1 à L3, après mise en place d'un fantôme externe de référence pour la calibration. Les données fournies par l'image correspondent aux valeurs d'atténuation du faisceau de rayons X de l'objet examiné. Les résultats s'expriment en g/cm³ et/ou en Z score. La mesure peut se faire au niveau de l'os spongieux du corps vertébral, mais également au niveau de la corticale en fonction des logiciels disponibles. La reproductibilité de la QCT chez l'adulte apparaît plus variable que celle de la DXA, allant de 0,8 à 2,5 % selon les protocoles. Chez l'enfant la quantité de moelle jaune au rachis est faible, et le scanner permet des mesures d'une grande précision, supérieure à celle obtenue chez l'adulte [7]. La dose d'irradiation délivrée est fonction de la technique employée est de l'ordre de 100 μSv [8], en tenant compte de l'hélice de repérage et de l'acquisition sur le rachis lombaire. Elle reste très inférieure à l'irradiation naturelle annuelle (1 à 3 mSv). Contrairement à la DXA, la QCT présente l'avantage de déterminer la densité minérale osseuse sans être influencée par la taille et la composition corporelle. Chez l'enfant atteint de mucoviscidose, cette technique, couplée dans le même temps à un scanner thoracique de surveillance, semble plus appropriée que la DXA pour le suivi longitudinal [8,9].

* Auteur correspondant.
e-mail : Cecile.Cellier@chu-rouen.fr

1.3. Ultrasons

L'application des techniques ultrasonores à l'os humain a été proposée dès les années 1980. Le principe de cette méthode repose sur la mesure des modifications de vitesse et d'intensité de l'onde ultrasonore au contact de l'os. Ces mesures sont effectuées sur des os superficiels : calcanéum, rotule ou phalanges du pouce. Trois types de résultats peuvent être fournis :

- l'atténuation ultrasonique à large bande : *broaddband ultrasonic attenuation* (BUA) qui fournit une évaluation de l'atténuation de l'onde ultrasonore par les tissus traversés ;
- la vitesse de transmission des ultrasons : *speed of ultrasound* (SOS) mesure la vélocité des ultrasons au travers des tissus ;
- la vitesse longitudinale de propagation des ondes mesure la vélocité des ultrasons le long d'un os cortical.

La reproductibilité est plus faible que pour la DXA et le QCT, de l'ordre de 2 à 4 % pour la SOS et de 6 % pour la BUA. Les corrélations de densité au rachis sont de l'ordre de 0,4 à 0,8 et ne permettent pas d'estimer la DMO à partir des valeurs ultrasonores. Chez la femme ménopausée, il est démontré qu'il existe une corrélation entre les résultats obtenus par ultrasons et la prédiction du risque de fracture ainsi que le statut ostéoporotique [10]. Peu d'études ont été réalisées chez le jeune enfant alors que cette technique est d'accès facile, de réalisation rapide, sans sédation ni irradiation [11].

1.4. Imagerie de la micro-architecture osseuse

La densité minérale osseuse est loin d'être le seul facteur reflétant la fragilité osseuse. De nombreux paramètres interviennent dans la résistance osseuse : l'activité du remodelage osseux, la répartition de la masse osseuse, la qualité de la minéralisation, la microarchitecture trabéculaire et corticale...

L'imagerie de la microarchitecture osseuse est actuellement en plein développement, l'histomorphométrie étant peu réalisable, en particulier chez l'enfant. Les analyses *in vivo* peuvent être effectuées en tomодensitométrie périphérique ou en IRM haute résolution [12, 13]. L'analyse de la texture osseuse sur les images scannographiques correspond à une histomorphométrie « apparente ». En IRM, on utilise le temps de relaxation de la moelle osseuse pour apprécier la densité de l'os trabéculaire, elle permet également une analyse des structures en haute résolution. Ces techniques apparaissent particulièrement prometteuses en complément de l'estimation de la DMO par QCT ou DXA. Cependant ces techniques sont actuellement peu accessibles en routine clinique.

2. Perspectives

La méthode idéale de détermination de la DMO chez l'enfant devrait réunir plusieurs critères :

- une technique non irradiante ;
- une exécution facile sans sédation et immobilisation ;
- une bonne exactitude et une bonne reproductibilité ;
- la possibilité d'apprécier le contenu minéral osseux du squelette axial et du squelette périphérique d'une part et de différencier le contenu minéral osseux de l'os spongieux et de l'os cortical d'autre part ;
- cette technique devrait être indépendante du volume corporel, de la composition corporelle et prendre en compte la taille de l'os examiné.

En pratique aucune des techniques disponibles ne réunit tous ces critères. Les deux techniques qui s'imposent DXA et QCT ne sont pas concurrentielles mais parfaitement complémentaires. Le choix s'appuie sur l'accessibilité des machines et l'existence de valeurs de référence fiables pour l'âge, la taille, le poids, la pathologie examinée et les questions posées. En effet, la présence de matériel prothétique, d'une déformation du rachis de type scoliose, d'importantes variations de poids chez un même individu ou un retard staturo-pondéral peuvent limiter l'interprétation des résultats en DXA. Dans ces cas précis, il paraît intéressant de disposer d'une autre technique comme la QCT qui permet de s'affranchir de la taille de l'os et de segmenter la zone anatomique examinée. La déminéralisation osseuse n'explique pas à elle seule le risque fracturaire et l'évaluation de la microarchitecture osseuse aura certainement sa place dans l'exploration et le suivi des ostéoporoses de l'enfant.

Références

1. ANAES - Service évaluation des technologies. Les indications des mesures quantitatives du tissu osseux : actualisation. *J Radiol* 2002;83:386-96.
2. Braillon PM. Quantitative computed tomography precision and accuracy for long-term follow-up bone mineral density measurements. A five-year *in vitro* assessment. *J Clin Densitom* 2002;5:259-66.
3. Glastre C, Braillon P, David L, et al. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1330-3.
4. Feray A, Mallet E, Leroy M, et al. Crosslaps sériques chez l'enfant : valeurs de référence et intérêt en pathologie. *J Imbio* 2007;22:298-302
5. Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporosis Int* 1992;2:82-7.
6. Cann CE, Genant HK, Boyd DP. Precise measurement of vertebral density changes in serial studies using computed tomography. *Invest Radiol* 1979;14:372-8.
7. Gilsanz V. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *Eur J Radiol* 1998;26:177-82.
8. Blondiaux E, Cellier C, Mallet E, et al. Ostéodensitométrie par tomодensitométrie quantitative chez l'enfant atteint de mucoviscidose. *J Radiol* 2007;88:1376-7.
9. Sermet-Gaudelus I, Nove-Josserand R, Loeille GA, et al. Recommandations pour la prise en charge de la déminéralisation osseuse dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatr* 2008;15:301-12.
10. Roux C, Roberjot V, Porcher R, et al. Ultrasonic backscatter and transmission parameters at the os calcis in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1353-62.
11. Mallet E, Claude V, Basuyau JP, et al. Statut calcique et vitamine D des enfants d'âge préscolaire. À propos d'une enquête pratiquée en région rouennaise. *Arch Pédiatr* 2005;12:1797-803.
12. Lespessailles E, Chappard C, Bonnet N, et al. Imaging techniques for evaluating bone microarchitecture. *Joint Bone Spine* 2006;73:254-61.
13. Wehrli FW, Ford JC, Attie M, et al. Trabecular structure: preliminary application of MR interferometry. *Radiology* 1991;179:615-21.



Prévention et traitement de l'ostéoporose de l'enfant

Prevention and treatment of osteoporosis in children

N. Bishop

University of Sheffield and Sheffield Children's Hospital, Sheffield, United Kingdom

Disponible en ligne sur



Mots clés : Ostéoporose

Définir l'ostéoporose de l'enfant est une difficulté importante pour le pédiatre. Une définition pratique a été proposée par la Société Internationale de Densitométrie Clinique (*International Society of Clinical Densitometry*), qui retient l'existence d'une ostéoporose chez l'enfant lorsque les valeurs de masse osseuse ajustées en fonction de la taille sont inférieures à 2 déviations standard (DS) au-dessous de la moyenne, ceci associé dans les antécédents soit à une fracture d'un membre inférieur, soit à au moins deux fractures au niveau des membres supérieurs [1]. Dans les faits, 20 % environ des enfants ont eu au moins deux fractures à l'âge de 16 ans. Par définition, 2,5 % d'entre eux auront en outre une masse osseuse ajustée pour la taille au dessous de -2 DS, ce qui signifie qu'un enfant sur 200 présente une ostéoporose.

De multiples études ont démontré que les enfants présentant une histoire de fractures ont une masse osseuse réduite par rapport à leur taille, que le pic de survenue des fractures se situe autour du pic de croissance pubertaire, et que les enfants avec surpoids ont en outre un risque de fracture accru. La masse osseuse du squelette est probablement en grande partie déterminée par la taille de l'os qui l'enveloppe. Nous devons donc pour déterminer les facteurs qui prédisposent à l'ostéoporose chez l'enfant, tenir compte non seulement de la distribution de l'os à l'intérieur du squelette, mais aussi de la taille des os, et en particulier de l'épaisseur des os longs relativement à leur longueur [2,3].

Contrairement à l'adulte, il y a peu d'arguments suggérant que chez l'enfant la taille et la masse osseuse sont influencées de manière spécifique par le génotype. À l'inverse l'exposition à la vitamine D durant la petite enfance influence clairement la taille et la masse des os, ce qui suggère qu'un apport suffisant en vitamine D durant la grossesse et le tout jeune âge est déterminant pour l'acquisition de la masse osseuse [4]. De nombreuses maladies chroniques sont associées à une réduction de la taille des os en raison d'un retard

de croissance, et dans certains cas ceci est aggravé par les effets adverses des traitements, notamment l'administration de glucocorticoïdes aux enfants traités pour des maladies inflammatoires chroniques.

Une approche multidisciplinaire est essentielle vis-à-vis de tous les enfants présentant une ostéoporose. En termes de traitement, les approches sont actuellement encore limitées au maintien d'un apport adéquat en calcium et vitamine D (particulièrement chez les enfants immobilisés), à la stimulation mécanique et aux biphosphonates. Le traitement par biphosphonates a transformé de manière indubitable la qualité de vie des enfants présentant une ostéoporose sévère, particulièrement ceux présentant une ostéogénèse imparfaite [5].

D'autres options thérapeutiques telles que les anticorps dirigés contre le ligand de RANK, les inhibiteurs de la cathepsine K, strontium ou la PTH n'ont pas fait l'objet d'études systématiques à ce jour.

Références

1. Bishop N, Braillon P, Burnham J, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:29-42.
2. Bishop N, Sprigg A, Dalton A. Unexplained fractures in infancy: looking for fragile bones. *Arch Dis Child* 2007;92:251-6.
3. Manias K, McCabe D, Bishop N. Fractures and recurrent fractures in children: varying effects of environmental factors as well as bone size and mass. *Bone* 2006;39:652-7.
4. Bishop N. Don't ignore vitamin D. *Arch Dis Child* 2006;91:549-50.
5. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, et al. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004;34:539-46.

* Auteur correspondant.
e-mail : n.j.bishop@sheffield.ac.uk



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Soins palliatifs, Diagnostic prénatal, Nouveau-né, Limites de viabilité, Éthique

Soins palliatifs périnataux : le défi d'une cohérence pré et postnatale

Prenatal palliative care: a challenge of consistency between prenatal and postnatal care

A. Payot

Service de Néonatalogie, Unité de consultation en soins palliatifs pédiatriques, Département de Pédiatrie, Université de Montréal, CHU Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (QC), Canada H3T 1C5

1. L'interruption tardive de grossesse au Québec

Le Québec possède une histoire particulière en ce qui concerne l'interruption de grossesse. Jusqu'en 1988, l'avortement était un acte criminel. Il a fallu que la Cour suprême déclare inconstitutionnel un article du Code criminel pour autoriser l'avortement, le rendant acte médical régi par les lois de chaque province. Parallèlement, dans un jugement rendu en 1989 [1], la Cour suprême affirmait que le fœtus n'a pas de personnalité juridique et ne peut donc pas jouir du droit à la vie, à la liberté et à la sécurité au sens de la « Charte des droits et libertés de la personne ».

Avant cela, l'avortement était toléré s'il était pratiqué dans un hôpital accrédité et s'il était approuvé par un comité d'avortement thérapeutique qui concluait que la poursuite de la grossesse mettait en danger la vie ou la santé de la femme. La décriminalisation de l'avortement est une des décisions qui a contribué à favoriser l'autonomie de la femme dans une perspective d'autonomie reproductive et de maîtrise de la fécondité. Elle a aussi permis d'éviter les avortements clandestins qui causaient de graves dommages à la santé.

Au cours de cette même période, suivant l'évolution des technologies médicales, le diagnostic anténatal s'est développé au point de devenir un standard de pratique lors du suivi régulier de la grossesse. L'échographie morphologique du fœtus à la fin du 2^e trimestre s'est généralisée au point de devenir le marqueur social d'une « prise en charge responsable » de sa grossesse [2].

Cette pratique a permis de déceler des malformations congénitales de plus en plus subtiles chez le fœtus et a mené à la problématique éthique d'interruption tardive de grossesse en raison d'une anomalie fœtale. Cette question doit certainement être abordée différemment d'une interruption de grossesse à visée de non reproduction. Il s'agit généralement d'une grossesse attendue, réjouie et bien souvent planifiée. Or, le fœtus n'ayant pas de statut légal, le cadre juridique ne balise pas les interruptions tardives de grossesse.

2. Le cadre déontologique : ambivalence obstétrico-pédiatrique

D'un point de vue déontologique, le Collège des Médecins du Québec reconnaît la problématique dans ses lignes directrices émises en 2004 [3]. Ainsi, il y est recommandé d'effectuer un fœticide après 20 semaines d'aménorrhée pour « éviter l'expulsion d'un fœtus vivant ». La limite de la viabilité semble aussi y être une démarcation importante, puisqu'il est mentionné que l'interruption de grossesse après 23 semaines devrait être « réservée aux cas d'anomalies congénitales graves ou à des situations cliniquement exceptionnelles ». Cependant, il existe une ambivalence entre la déontologie pédiatrique et obstétricale. Malgré son absence de statut juridique, le fœtus a progressivement acquis le statut de « patient », à tel point que les équipes de périnatologie sont devenues de plus en plus spécialisées et reconnues. Néanmoins, le cadre déontologique obstétrical a continué de mettre au premier plan l'intégrité de la femme enceinte, lui laissant plein pouvoir sur ses choix personnels, même s'ils vont à l'encontre de la santé du fœtus. À l'opposé, les recommandations pédiatriques mettent l'accent sur les « meilleurs intérêts » de l'enfant dès le moment où celui-ci acquiert sa pleine personnalité légale par sa naissance. C'est dans cette ambivalence que les soignants de périnatologie doivent prendre les décisions toujours difficiles d'interruption tardive de grossesse.

Dans une institution de soins mère-enfant où collaborent obstétriciens et pédiatres, cette problématique a soulevé un questionnement sur lequel le Comité de Bioéthique du CHU Sainte-Justine s'est penché pour élaborer un avis [4]. Sans entrer dans le débat « pro-vie » vs « pro-choix » soulevé par l'interruption de grossesse à visée de non-procréation, le comité a reconnu la nécessité de définir des balises réflexives et pratiques afin de guider les équipes au travers des processus décisionnels menant aux décisions d'interruption tardive de grossesse pour anomalie fœtale. Il a ainsi été reconnu que les soins palliatifs en période périnatale pouvaient être offerts comme alternative acceptable pour ces cas exceptionnels.

* Auteur correspondant.
 e-mail : Antoine.Payot@UMontreal.ca

3. La prématurité extrême : les soins palliatifs comme alternative à une prise en charge intensive ?

Les soins palliatifs comme alternative à l'interruption tardive de grossesse ont plusieurs motivations : religieuses, morales, psychologiques [5]. La préoccupation liée à la qualité de vie et au potentiel développemental de ces enfants est souvent au cœur des débats. Certains auteurs ont tenté de définir des critères en établissant des listes de diagnostics susceptibles de pronostics sévères [6]. Il n'en demeure pas moins que l'incertitude pronostique est une des problématiques éthiques majeures dans les décisions prises en période prénatale. Or c'est aussi dans ce contexte d'incertitude pronostique que la Société Canadienne de Pédiatrie s'est positionnée face à la prématurité extrême en laissant une souplesse aux parents dans les décisions de prise en charge de bébés nés aux limites de la viabilité [7]. Ainsi, dépassant le cadre de l'alternative aux interruptions tardives de grossesse, néonatalogistes et obstétriciens sont confrontés à la possibilité d'offrir des soins palliatifs à ces familles dont le nouveau-né prématuré extrême pourra vivre quelques heures après sa naissance. L'objectif devient alors de ramener la naissance au projet de famille dont le bébé naissant devient la réalisation. Il s'agit que le milieu hospitalier puisse offrir un « horizon d'humanité » [8] à ces familles pour vivre une parcelle de vie familiale la plus normale possible dans un contexte d'accompagnement au décès de leur bébé.

Par sa situation particulière liée à l'absence de cohérence entre les approches déontologiques médicales et au manque de cadre juridique, la décision de soins palliatifs comme alternative à l'interruption de grossesse ou face à la prématurité extrême demeure un enjeu éthique complexe. C'est dans la réalité pratique de prise en charge de ces familles qu'intervient la possibilité d'impliquer une équipe de soins palliatifs périnataux.

4. L'équipe de soins palliatifs pour établir une cohérence d'approche et de prise en charge

Dans un hôpital de soins mère-enfant, le fœtus suscite une grande attention et la multiplicité des équipes qui s'impliquent à son sujet peut mener à une confusion de responsabilité à son égard. Il n'en demeure pas moins qu'obstétriciens et néonatalogistes occupent une place prépondérante par leur rôle de médecins traitants de la mère et du futur bébé. La décision de soins palliatifs doit se prendre en pluri et interdisciplinarité, impliquant les différents membres de ces équipes (médecins, infirmières de salle d'accouchement et de néonatalogie, psychologues). Par ce travail interdisciplinaire, il convient d'offrir aux parents une cohérence de prise en charge entre la période prénatale et postnatale, afin que l'expérience vécue soit la plus harmonieuse possible, sans être aggravée par des discordances au sein des équipes.

De plus, puisque la prise en charge palliative dépend de l'état de santé du bébé après sa naissance autant que des attentes des parents, une approche conjointe permet d'anticiper précocement les différents scénarii qui pourront survenir après la naissance. Ces discussions qui abordent les niveaux de soins à offrir aux bébés sont fondamentales. Elles permettent d'établir une cohérence de soins entre la période pré et postnatale et aident aussi les équipes

de façon pragmatique face aux questions souvent non répondues : surveillance du rythme cardiaque fœtal pendant le travail, possibilité de césarienne pour raison fœtale, administration d'oxygène à la naissance, etc.

Ces étapes sont aussi importantes d'un point de vue humain car elles permettent de prévoir les étapes à franchir et offrent aux parents le temps et la possibilité de trouver un sens à l'accompagnement qui sera offert à leur bébé en fonction de ce qui est acceptable pour eux.

La collaboration entre les équipes obstétricales et néonatales est alors indispensable. Il s'agit que ces intervenants, dont l'objectif professionnel est axé sur la naissance et la vie, puissent accompagner ces familles dans les soins palliatifs, et éventuellement vers la mort [9]. Afin de ne pas briser la continuité et la cohérence de soins, il est important d'assurer une stabilité des soignants auprès des familles, du prénatal au postnatal. Au-delà de la complexité impliquée dans le processus décisionnel menant à ces décisions, l'interdisciplinarité et la collaboration deviennent les éléments clé de la réussite du projet de soins palliatifs.

Le rôle d'une équipe de soins palliatifs pédiatriques s'inscrit dans cette culture d'interdisciplinarité. Sans se substituer aux équipes traitantes, elle va aider à définir les liens entre elles, en y introduisant des outils pédagogiques afin de supporter les soignants à travers le processus d'accompagnement. Elle agit comme cadre de discussion entre les individus et facteur de cohérence. De par sa nature, l'équipe de soins palliatifs permettra d'introduire d'autres intervenants et de faciliter l'intégration de la famille élargie, des éventuels frères et sœurs selon les besoins des parents, d'offrir un support psychologique et un accompagnement spirituel. Un tel accompagnement suscite en soi une implication particulière, notamment en raison de la diversité des cultures et des religions représentées dans cette contrée à forte immigration, et du pluralisme des valeurs rencontrées.

5. L'expérience de soins palliatifs périnataux à domicile

Dans la difficulté d'établir un pronostic précis, il arrive que certaines pathologies jugées sévères [6] ne provoquent pas un décès dans les jours qui suivent la naissance. Il est alors possible d'envisager un retour à domicile du bébé dans sa famille. Ceci implique la mise en place d'un suivi particulier et la collaboration des soignants extra-hospitaliers. L'équipe de soins palliatifs pédiatriques demeure alors le lien entre ces différents intervenants pour les supporter sans se substituer à leur pratique. Elle facilite aussi le lien entre la 3^e ligne et la 1^{re} ligne en maintenant la possibilité d'hospitaliser l'enfant en cas de difficultés dans son milieu, d'inconfort des parents face à la situation ou pour des soins requis par son état clinique.

6. Conclusion

L'ajout récent de la périnatologie à la tâche des équipes de soins palliatifs pédiatriques est un nouveau défi. Au-delà de l'accompagnement au décès en néonatalogie, s'ajoute la dimension de soins palliatifs pour refus d'interruption tardive de grossesse ou de prématurité extrême. Si cette problématique soulève des questions éthiques difficiles, sa mise en œuvre est elle aussi complexe. Elle nécessite une approche globalisante faisant appel à l'ouverture des équipes soignantes à l'interdisciplinarité, à des valeurs parfois divergentes, dans un esprit commun de soins centrés sur la famille.

En plus d'être consultante, sans se substituer à l'équipe de soins, l'équipe hospitalière de soins palliatifs va jouer un rôle de médiation, d'intégration et de lien entre les soignants hospitaliers et avec ceux de la communauté. Cette approche est porteuse d'une importante dimension pédagogique pour un projet de soins différent et néanmoins aussi contraignant que le soin curatif. Le défi de son engagement est autant auprès du patient et de sa famille qu'auprès des équipes soignantes.

Références

1. Cour Suprême du Canada. Tremblay C. Daigle. 2 R.C.S; 530. 1989.
2. Statham H, Green JM, Kafetsios K. Who worries that something might be wrong with the baby? A prospective study of 1072 pregnant women. *Birth* 1997;24:223-33.
3. Collège des médecins du Québec. L'interruption volontaire de grossesse : lignes directrices du Collège des médecins du Québec. Montréal : le Collège ; 2004.
4. Comité de bioéthique. Interruption de grossesse du troisième trimestre pour anomalie fœtale : avis du Comité de bioéthique CHU Sainte-Justine. Montréal : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007.
5. Bétrémieux P. Soins palliatifs aux nouveau-nés: une réponse aux questions posées par le diagnostic antenatal? *Médecine Palliative : Soins de Support – Accompagnement – Éthique* 2008;7:191-4.
6. Leuthner SR. Fetal palliative care. *Clin Perinatol.* 2004;31:649-65.
7. Canadian Paediatric Society, Maternal-Fetal Medicine Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Management of the woman with threatened birth of an infant of extremely low gestational age. *CMAJ* 1994;151:547-53.
8. Cadoré B. Le diagnostic anténatal comme tâche éthique. *Ethica Clinica.* 1997;5:4-13.
9. Humbert N. La coïncidence Mort-Naissance : le paradoxe des extrêmes. *Med Pal* 2007;6:11-3.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Famille, Nouveau-né, Soins palliatifs, Éthique

Soins palliatifs périnataux : comment s'organise la famille et quel support lui offrir ?

Perinatal palliative care: how families get organised
and which kind of support to offer?

C. Le Grand Sébille

Socio-anthropologue, Faculté de médecine, Lille 2, France

L'accompagnement du nouveau-né, ou du nourrisson, gravement malade en soins palliatifs et de sa famille se déroule dans la très grande majorité des cas à l'hôpital. Ces soins différents, centrés sur la recherche du confort du bébé et sur la relation, sont organisés par les professionnels ; les parents et quelques proches y sont associés sans en être les initiateurs. Tous sont confrontés au terme imprévisible de la fin de la vie de l'enfant, et à une absence de possibilité curative qui contrastent avec le mode antérieur de l'activisme médical qui prolongeait la réanimation, ou interrompait rapidement la vie.

Ces soins différents sont donc aussi des soins nouveaux où se rencontrent, parfois avec difficulté, la culture familiale et la culture hospitalière¹.

C'est au moyen de deux enquêtes de terrain de type anthropologique et par un questionnaire direct de soignants médecins et non-médecins, de parents et de grands-parents, en entretiens approfondis, que nous envisagerons comment se noue cette interculturalité² dans les soins palliatifs périnataux. Les deux études que nous avons menées, et sur lesquelles s'appuient cette réflexion sont : l'étude exploratoire menée en 2006, grâce au soutien de la Fondation de France, intitulée : « Pourquoi les recommandations pour mieux accompagner les nouveau-nés en fin de vie et leur famille sont-elles difficiles à mettre en œuvre dans les services ? » et l'étude qualitative menée en France, au Québec et en Suisse, en 2007 et 2008, sur « La place des grands-parents auprès de l'enfant gravement malade » (Observations non publiées).

¹ Nous entendons par *culture*, tout ce qui est appris et transmis par les membres d'un groupe donné : les connaissances, les croyances, les manières de faire, de penser et d'être, les conduites corporelles, les pratiques d'hygiène et de santé. Cette définition peut donc s'appliquer aux apprentissages transmis et partagés dans un service ou dans une famille.

² L'*interculturalité*, avec son préfixe *inter/entre* traduit à la fois la liaison, la réciprocité et aussi la séparation, la disjonction.

* Auteur correspondant.
e-mail : clgseb@gmail.com

1. Comment s'organise la famille dans un contexte où la culture hospitalière prédomine ?

Les processus politiques et sociaux que sont la professionnalisation du soin, la médicalisation, la technicisation et l'institutionnalisation de la naissance et de la mort, nous sont maintenant bien connus grâce aux travaux des historiens et des sociologues. Ceux-ci nous permettent de comprendre les tendances lourdes qui caractérisent depuis la fin du XIX^e siècle, la disqualification puis la mise à l'écart des savoirs profanes sur la maladie et la mort des enfants, et des soins familiaux qui leur étaient afférents. De fait, les familles, longtemps tenues éloignées des services de pédiatrie, trouvent depuis peu, la possibilité d'entrer en néonatalogie [1]. Ce problème est structurel et n'est pas lié à la seule volonté des acteurs. Les soins palliatifs aux nouveau-nés n'échappent pas à cette exclusion de la famille élargie. Les père et mère sont souvent les seuls à être admis au chevet du bébé placé en réanimation néonatale. L'ouverture aux frères et sœurs, aux grands-parents et aux autres membres des réseaux familiaux et amicaux est encore exceptionnelle. Les parents de l'enfant sont les interlocuteurs privilégiés et souvent uniques des professionnels.

Mais face aux spécialistes de la naissance et de la toute petite enfance, l'inégalité de positions conduit les parents à douter de leurs compétences. Ainsi, cette jeune mère évoque-t-elle sa reconnaissance à l'égard de la puéricultrice qui l'a invitée à prendre dans les bras sa petite fille, après un mois et demi d'hospitalisation en réanimation. Ceci quelques jours avant la mort du bébé :

« J'ai eu la chance de rencontrer le dimanche, quatre jours avant la mort de Mélanie, une puéricultrice qui ne faisait en général que les nuits, et Mélanie, je ne l'avais pas encore eu dans les bras. »

Q : « Quelques jours avant qu'elle décède, vous ne l'aviez toujours pas eu dans les bras ? »

R : « Non, elle était trop petite, elle faisait un kilo quand elle est décédée. Et elle avait encore un cathéter, on m'avait expliqué que tant qu'elle avait un cathéter, c'était une source d'infection, je ne voulais pas l'avoir dans les bras. Et donc cette puéricultrice, c'était un dimanche après-midi, elle me demande : « mais, vous la voulez dans

vos bras ? » Je dis : « Non, non, je n'ai pas le droit. » Elle me dit : « si, si, si. » Et là, je l'ai eue dans mes bras et ça a été l'extase. »

Q : « Là, vous avez vraiment rencontré votre fille ? »

R : « Ah oui, oui. Ah oui, carrément. »

Cette même jeune femme a un souvenir moins heureux d'un prélèvement réalisé avec difficulté par une autre soignante sur sa petite fille quelques heures avant son décès. Elle n'a pas osé dire son désaccord, ainsi qu'aucune des deux grands-mères présentes, ce qu'elle regrette :

« J'avais remarqué que l'infirmière tremblait beaucoup, mais ça ne m'avait pas... Mais ma belle-mère l'avait remarqué aussi, et puis maman aussi, mais elles n'ont rien osé dire. Pour moi, c'était une professionnelle, il n'y avait pas de souci. Mais là, elle a mis, je ne sais pas, j'exagère peut-être, au moins une heure à faire sa prise de sang, et mon bébé ne faisait que descendre, en fait. Et je n'ai pas osé dire qu'on arrête. En fait, je voulais que quelqu'un d'autre s'occupe d'elle, et je n'ai pas osé le demander. Et ça, je le regrette, encore aujourd'hui. »

Si les familles « ordinaires » sont intimidées face au dispositif et au savoir hospitaliers, qu'en est-il des parents en grande fragilité sociale ou originaire d'une autre culture ?

2. Des soins palliatifs difficiles dans des contextes de grande fragilité sociale ou d'altérité culturelle

Nous connaissons bien ces situations pour avoir écouté un certain nombre de familles des plus pauvres, souvent depuis plusieurs générations [2, 3]. Elles entretiennent avec les services médico-sociaux des relations complexes et souvent conflictuelles car elles sont porteuses d'autres systèmes de normes.

Faut-il rappeler que ces familles sont indéniablement le produit de leur milieu ? Elles n'ont pas les sensibilités « raffinées », des groupes dominants dont font partie la majorité des soignants. Toutefois elles participent pleinement d'une culture populaire régie par d'autres normes, par d'autres valeurs, tout en partageant avec les professionnels la même dimension d'humanité. Si nous devions illustrer d'un exemple cette humanité commune, ce serait sans doute celui de l'importance accordée à l'enfant qui va mourir. Ainsi nous nous souvenons de l'émotion d'une équipe de maternité devant l'intensité du chagrin d'un couple de « marginaux » qui a vu son bébé décéder lors de l'accouchement. Alors que les professionnels disaient avoir porté des jugements d'emblée négatifs sur les compétences de ces parents, ils ont été bouleversés par la reconnaissance de cette famille qui avait fait publier dans le journal local, des remerciements pour la qualité de l'accueil et de l'accompagnement reçus à l'hôpital.

Ainsi se dessine une morale qui doit porter ce nom, même chez ceux qui sont au plus loin d'un discours médical patenté et d'un mode de vie normé selon les usages dominants.

Pourtant, l'altérité sociale fait trop peu souvent l'objet d'une réflexion dans les services. Nous avons pu remarquer dans plusieurs unités que le social et la culture sont parfois moqués ou raillés. La différence n'est alors ni conceptualisée, ni élaborée.

L'altérité culturelle peut conduire, elle aussi, à des étiquetages négatifs. Il est indispensable de rappeler qu'il existe de nombreuses façons de manifester son émotion, de soigner, de protéger de la maladie, d'appréhender la douleur, mais aussi de traiter le corps d'un bébé, sans parler des codes de savoir vivre, de politesse, de

l'honneur. De même, il existe diverses conceptions de la famille, de la mort et de la naissance, qui peuvent être contradictoires avec les logiques et les habitudes hospitalières.

Mais il y a, bien sûr, des constantes culturelles : dans toutes les cultures, la maladie, la naissance et la mort ne sont jamais seulement des événements biologiques et individuels. Ces événements/ avènements intéressent à des degrés divers les proches qui sont dépositaires de savoirs et d'expériences, parfois en décalage avec ceux enseignés dans les facultés de médecine et les instituts de soins infirmiers. Les parents sont alors confrontés à des coordonnées symboliques et sémantiques qui leur paraissent en opposition.

3. Quel support offrir à la famille ?

Outre cette attention aux dimensions sociales et culturelles qui viennent d'être évoquées, il paraît indispensable de valoriser les ressources existantes pour les parents avant l'hospitalisation de leur bébé. Or, les services hospitaliers connaissent mal la dynamique des liens sociaux extérieurs à l'institution. La tendance est, dans une perspective globalisante, pour ne pas dire totalisante, à offrir des soutiens psychologiques et sociaux à partir des services existants dans l'hôpital. Les ressources institutionnelles se substituent alors aux ressources et savoir-faire des familles.

Pourtant, en contactant et valorisant les supports que les parents – que ce couple – a déjà développés et reconnus avant le contact avec l'hôpital, on s'assurerait d'une meilleure reprise de la vie sociale des pères et mères affectés par la mort de leur enfant.

En effet, les réseaux de soutien et de sociabilité existent pour la plupart des familles, même pour celles qui sont monoparentales. La parenté est encore très présente dans la vie sociale et quotidienne des familles. Mais en l'absence de parents à proximité, on sait, en général, sur qui compter, bien plus qu'on ne l'imagine à l'hôpital. Des voisins, des amis, des collègues de travail forment un réseau non traditionnel, mais efficace. Les membres de ce réseau sont exceptionnellement admis en néonatalogie et de ce fait, ne peuvent offrir du réconfort aux parents bouleversés et endeuillés, qu'en différé. Mais ce réconfort s'avèrera précieux dans la traversée du deuil.

Ainsi une jeune mère militaire, nous dira sa surprise à voir tous ses collègues présents lors des obsèques de son bébé :

« Et donc moi, je voulais faire ça intimement parce que c'était déjà très dur, et à l'hôpital, on me disait que j'avais raison. Mais l'armée, ils ont voulu tous venir. Ils ont préféré nous accompagner dans ce moment, donc je les ai laissés. Il y avait beaucoup de monde. Avec le temps, je me dis que c'était bien ! »

Les supports sont, bien sûr, la plupart du temps, efficaces avec les grands-parents de l'enfant, mais aussi entre pairs, au sein de la même génération que les parents. Dans les familles, des frères, des sœurs, des cousins, peuvent aider les jeunes parents en difficulté en facilitant la circulation d'une parole acceptée parce qu'émanant du même milieu et dénuée de toute intention de domination ou d'autorité au sein d'une même classe d'âge.

4. Conclusion

La présence d'une famille trop atomisée et retirée au moment de prises de décision thérapeutique difficiles et d'un éprouvé intense, individualise les rapports entre l'équipe hospitalière et les parents de l'enfant atteint d'une pathologie grave et létale.

Ce positionnement relationnel n'est pas aisé, non seulement parce que l'expression de la parole et des choix des parents est entravée par l'importance des affects mobilisés et les compétences cognitives et langagières propres aux familles ; mais aussi parce que ce dispositif bouscule le paternalisme médical, sans permettre de socialiser vraiment la courte vie de l'enfant.

Quelques repères peuvent, dans ce contexte difficile, être proposés pour que les parents vivent moins de souffrance morale, face à la mort prochaine de leur bébé, face à une proposition de limitation ou d'arrêt de traitement pour leur enfant :

- informer les parents et ceux qui les entourent sans violence ni trahison ;
- communiquer avec des mots simples ;
- établir et maintenir une relation authentique qui n'est possible que si l'on peut dire, entendre et éventuellement s'entendre ;
- respecter, autant que faire se peut, la temporalité, la maturation amenant aux décisions ;

- faire confiance aux parents. Aller vers eux, les soutenir pour qu'ils soient pleinement parents, acteurs, sans mettre à l'écart ceux dont ils ont besoin comme témoins de leur jeune parentalité ;
- accepter l'éventualité de la mort, en parler ;
- les aider à accéder aux ressources, valoriser les liens sociaux et les supports existants. Faire connaître les aides, le réseau associatif.

Références

1. Mougel S. Éléments pour une histoire de l'ouverture des services pédiatriques aux parents dans le catalogue de l'exposition « L'enfant à l'hôpital » Musée de l'AP-HP, ENSP, 2005.
2. Le Grand-Sébillé C. Naissances en grande pauvreté. Le regard de l'anthropologue. In Interventions psychologiques en périnatalité, Paris : Masson, 2001.
3. Le Grand-Sébillé C, Dumoulin M. L'un sans l'autre, la disparition d'un jumeau en période périnatale In Études sur la mort, L'esprit du temps, Paris : n°121, 2002.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Soins palliatifs, Nouveau-né, Éthique

Soins palliatifs chez le nouveau-né, comment est-ce possible ?

Palliative care of the newborn, how is it possible?

P. Bétrémieux

Service de réanimation néonatale et pédiatrique, CHU Pontchaillou, rue Henri-Leguillou, 35033 Rennes cedex 09, France

Les soins palliatifs chez le nouveau-né (SP) sont apparus en application de la loi n°2005-370 du 22 avril 2005, relative au droit des malades et à la fin de vie, en alternative à toute situation identifiée d'obstination déraisonnable. Cette loi, rédigée à l'évidence pour les adultes, s'applique à tous et des néonatalogistes se sont demandé comment elle pouvait s'appliquer aux patients qu'ils soignent. Une réflexion associant néonatalogistes, obstétriciens, sages-femmes, puéricultrices, cadres, psychologues, s'est mise en route peu après la promulgation de la loi et elle se concrétise par une série de textes de réflexion voire de recommandations.

1. Quatre situations ouvrant le champ des SP ont été reconnues en médecine néonatale

1.1. Les situations issues de la réanimation néonatale

Il s'agit d'enfants qui ont bénéficié d'une réanimation à la naissance et dont le bilan ou l'examen clinique laisse présager au bout de quelques jours des séquelles majeures, neurologiques le plus souvent, mais aussi des séquelles d'entérocolite conduisant à une résection étendue du grêle ou bien d'une insuffisance rénale terminale dès la période néonatale. Dans ces conditions, la décision d'arrêt de réanimation ou de limitation des traitements actifs peut se discuter et ouvrir une période de soins palliatifs.

1.2. Les situations issues du diagnostic anténatal

Depuis quelques années les obstétriciens sont confrontés à des demandes de femmes (de couples), qui se sachant enceintes d'un enfant malformé, envisagent la poursuite de la grossesse et la rencontre avec l'enfant après la naissance, plutôt qu'une interruption médicale de grossesse [1]. Les néonatalogistes devront donc accueillir cet enfant et le prendre en charge, soit de manière curative si l'on peut tenter raisonnablement quelque chose, soit le plus souvent, en mettant en route des soins palliatifs, soit en maternité, soit en néonatalogie [2-4].

1.3. Les situations des nouveau-nés à la limite de la viabilité

Les enfants qui naissent avant 26 semaines sont à haut risque de mort ou de séquelles majeures. À 22 et 23 semaines la mort est quasi inéluctable, à 24 et 25 semaines les parents doivent connaître la gravité du pronostic et leur opinion sur la pertinence

d'une réanimation est prise en compte par toutes les équipes aujourd'hui. S'ils souhaitent une prise en charge avec réanimation, les néonatalogistes devront leur en expliquer les risques et les contraintes. Si au contraire, ils pensent préférable de ne pas s'acharner, les soins palliatifs s'imposent, soit en salle de naissance soit en néonatalogie.

1.4. Les situations inopinées en salle de naissance

Il existe encore des situations où la naissance survient très vite, aux limites de la viabilité, mettant le pédiatre de garde en présence d'un dilemme à résoudre immédiatement. Parfois c'est une malformation gravissime inattendue qui est diagnostiquée en salle de travail et exige des sages-femmes ou du pédiatre une prise en charge palliative. Ces circonstances ajoutent un caractère de décision d'urgence aux pratiques générales des soins palliatifs que nous allons détailler.

2. Les caractéristiques des soins palliatifs

La démarche qui conduit à la mise en œuvre de soins palliatifs comporte toujours trois temps successifs : l'identification d'une obstination déraisonnable (OD), avérée ou potentielle, la décision de renoncement thérapeutique (RT), la mise en œuvre proprement dite des SP. L'identification d'une OD peut intervenir avant la naissance, dès la discussion anténatale d'IMG devant une malformation au-delà de toute ressource thérapeutique. Elle peut intervenir aussi après la naissance sur la constatation des insuffisances diagnostiquées chez le nouveau-né. Notons que dans notre exercice, le RT est pratiqué non pas à la demande du patient, mais pour un tiers, soit sur proposition des médecins, soit à la demande des parents. L'entrée en SP ne constitue pas un changement géographique d'unité architecturale mais un changement d'intentionnalité du projet de soins : abandon du projet de sauvegarde et de guérison au profit d'un objectif de confort et de relation.

Les SP chez le nouveau-né possèdent trois caractéristiques particulières, juridiques, médicales et psychologiques.

2.1. Spécificités juridiques

En droit français le fœtus n'est pas une personne et n'est titulaire d'aucun droit ; après la naissance l'enfant devient immédiatement un sujet titulaire de droits dès lors qu'il est né vivant et viable (≥ 22 SA ou 500 g). Chez cet enfant, des actes inutiles ou dispropor-

* Auteur correspondant.
 e-mail : pierre.betremieux@chu-rennes.fr

portionnés définissent une OD, contraire à l'éthique et interdite par la loi. Comme le patient est mineur et incapable d'exprimer sa volonté face à la fin de vie, le décret 2006-120 du 6 février 2006 nous impose la mise en œuvre d'une procédure collégiale avant l'arrêt ou la limitation des traitements.

2.2. Spécificités médicales

La pathologie qui conduit à envisager un RT est rarement une maladie rapidement évolutive comme c'est le cas dans les cancers de l'adulte. Il s'agit plus habituellement d'une pathologie fixée comme une malformation congénitale ou un accident périnatal : hémorragie cérébrale du prématuré, anoxie cérébrale de l'enfant à terme par exemple. Cette pathologie fait peser sur l'enfant le risque de décès ou de survie avec un lourd handicap avec beaucoup de difficultés pour quantifier la durée et la qualité de vie ultérieure du patient. Des malformations réputées incurables peuvent être compatibles avec une durée de vie prolongée (sans OD) et au prix d'un handicap généralement très lourd. En prénatal, cette incertitude sur la durée de vie, la gravité des symptômes et la lourdeur du handicap à venir doit être communiquée aux parents car la prise en charge postnatale ne pourra pas être basée sur la même réflexion que la décision d'IMG. En postnatal, c'est sur l'examen initial de l'enfant qu'on s'appuiera pour confirmer les anomalies suspectées en prénatal et c'est sur son comportement qu'on jugera de l'opportunité d'entrer immédiatement en SP : par exemple une absence d'autonomie respiratoire chez un enfant polymalformé peut conduire à s'abstenir de réanimer (aucune obligation n'existe de réanimer en situation d'impasse thérapeutique avérée) [5].

2.3. Spécificités psychologiques

Considérer l'entrée en SP conduit implicitement au RT et à envisager la mort du patient, même si elle n'est ni obligatoire ni prochaine. Il est difficile pour tous les acteurs d'envisager la mort du nouveau-né, plus encore certainement en maternité [6].

3. Le projet de soins palliatifs

Il se construit par le dialogue entre les professionnels et les parents. Il est toujours possible d'expliquer le retrait ou l'arrêt d'un certain nombre de procédures en même temps qu'on institue ou qu'on renforce les moyens de lutte contre la douleur avec pour objectif principal que l'enfant ne souffre pas et que sa vie ne soit pas artificiellement prolongée par des techniques inappropriées compte tenu du pronostic. Quand les médecins identifient un risque d'OD, ils doivent consulter les experts du domaine en cause, organiser une réunion collégiale qui permet à chaque membre de l'équipe de s'exprimer sur la pertinence du RT et de la mise en œuvre des SP. Dans de nombreux cas, après une phase initiale de déni du pronostic inexorable, les familles sont d'accord avec l'équipe pour trouver ce qui conviendra le mieux au confort de l'enfant. La famille doit donc être soutenue dans cette période, à la fois par le dialogue avec les médecins et les infirmières, mais aussi par l'intervention des psychologues. D'un point de vue pratique la période de soins palliatifs est marquée par une abstention de gestes douloureux ou inconfortables, par une amélioration de l'environnement affectif et humain (mise en peau à peau, prise dans le bras) et par une prise en charge pharmacologique s'il existe des manifestations d'inconfort ou de douleur. Les analgésiques morphiniques sont particulièrement adaptés à la pratique néonatale, seuls ou en association avec les

sédatifs anxiolytiques. Rappelons que, d'une part on doit obtenir une analgésie (quelle que soit la dose utile pour y arriver), mais que inversement la prescription d'antalgiques ne peut jamais être faite dans le but d'accélérer la mort du patient. Ces deux bornes permettent de percevoir que l'intentionnalité de la démarche palliative reste toujours le soin et le confort et non la mort. Pour autant la survenue de la mort teinte en filigrane l'ensemble des pratiques de cette période. Chez le nouveau-né il est important qu'il ait été nommé, prénommé, présenté à la famille proche et que des traces de son passage puissent persister : photos, mèche de cheveux, empreintes des mains ou des pieds ou toute autre approche préférée par les parents. C'est pourquoi les SP chez le nouveau-né nécessitent une grande clarté des soignants auprès des parents afin qu'ils perçoivent que le temps de présence de leur bébé est compté et qu'ils peuvent mettre à profit ce temps pour le toucher, lui parler, le prendre dans les bras, le bercer etc., toutes choses qu'ils n'osent peut-être pas tenter ou demander spontanément si l'environnement humain n'est pas favorable ou attentif [7].

4. En pratique

Ce qui va permettre l'émergence d'un projet palliatif auprès d'un nouveau-né en maternité, en réanimation néonatale, ou en néonatalogie, c'est la coexistence de plusieurs facteurs. Le plus souvent la première expérience d'un service a lieu à l'occasion d'une situation inopinée qui vient bouleverser le cours habituel des pratiques du service. Un enfant dont la prise en charge est à l'évidence disproportionnée, une famille qui exige des attentions différentes, une situation de fin de vie vécue difficilement par l'équipe. À partir de là un débriefing de la situation peut amener à une réflexion collective et l'équipe va naturellement se tourner vers les professionnels plus expérimentés dans le domaine : il peut s'agir d'une équipe mobile de soins palliatifs (EMSP), de praticiens plus habituellement concernés par la fin de vie, d'une équipe de réseau périnatal... Dans tous les cas la reprise à froid des situations est un bon préalable à l'identification des problématiques qui émergent et qui peuvent être variables d'un service à l'autre. Une base théorique est indispensable pour aller plus loin : il s'agit de connaissances (déjà généralement acquises par les professionnelles de maternité ou de néonatalogie) autour des processus du deuil, des mécanismes psychiques mis en œuvre au cours de l'émergence de la parentalité et lors de la naissance ; il faut connaître aussi les lois et décrets qui régissent l'approche de la fin de vie et une mise au point dans ce domaine est généralement indispensable car ces textes ne sont enseignés que depuis très peu de temps, et pas encore partout, au cours des formations initiales des professionnels médicaux ou paramédicaux. La réassurance de l'équipe face à ses capacités propres pour faire face aux situations difficiles est indispensable car on s'aperçoit souvent qu'un terrain favorable existe déjà : dans les maternités l'expérience des prises en charges maternelles et fœtales au cours et au décours des IMG ou des morts in utero, dans les services de néonatalogie l'attention portée depuis longtemps aux demandes parentales en fin de vie, l'apparition progressive des soins de développement qui mettent l'enfant au cœur de la réflexion de l'équipe font que la pratique des SP n'est finalement pas aussi perturbatrice qu'on pourrait le croire de prime abord. L'instauration d'un dialogue ouvert et répété entre l'équipe et les parents, la mise en place d'un soutien

psychologique familial prolongé, la formalisation des pratiques qui conduisent à la limitation ou à l'arrêt des traitements en suivant scrupuleusement les contraintes légales, la généralisation de la transparence et de la transcription écrite des entretiens, des avis recueillis et des décisions prises, l'existence de séances de débriefing au décours des situations rencontrées, l'intégration des pratiques de SP dans les discussions de routine des équipes, l'appui donné par les EMSP ou les réseaux spécialisés, la création de groupes de parole permettant une verbalisation des affects traversés dans ces moments particuliers sont autant d'éléments qui rendent aujourd'hui possible la mise en œuvre de soins palliatifs de qualité dans les maternités et les services de néonatalogie.

Références

1. Bétrémieux P. Soins palliatifs aux nouveau-nés : une réponse aux questions posées par le diagnostic antenatal ? *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement - Éthique* 2008;7;4:191-4.
2. Leuthner S. Fetal palliative care. *Clin Perinatol* 2004;31:649-65.
3. Munson D, Leuthner SR. Palliative care for the family carrying a fetus with a life-limiting diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2007;54:787-98.
4. Leuthner SR. Palliative care of the infant with lethal anomalies. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:747-59.
5. Byrne S, Goldsmith JP. Noninitiation and discontinuation of resuscitation. *Clin Perinatol* 2006;33:197-218.
6. Humbert N. La coïncidence mort-naissance : le paradoxe des extrêmes. *Med Pal* 2007;6:11-3.
7. Catlin A, Carter B. Creation of a neonatal end-of-life palliative care protocol. *J Perinatol* 2002;22:184-95.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Allergie alimentaire, Asthme

L'allergie alimentaire : ses liens avec l'asthme

Food allergy: relations with asthma

A. Juchet*, A. Broué-Chabbert

Hôpital des enfants, 31026 Toulouse Cedex 3, France

Les relations entre l'allergie alimentaire et l'asthme sont fréquentes et étroites. Nous allons étudier les éléments prédictifs d'apparition de l'asthme chez les enfants ayant une allergie alimentaire, puis nous intéresser aux études de prévention primaire vis-à-vis des allergies alimentaires et de l'asthme chez les enfants à haut risque d'atopie. Nous verrons ensuite les liens étroits qui existent entre les allergènes alimentaires et respiratoires et l'intérêt potentiel des nouveaux outils que sont les allergènes recombinants dans l'exploration des allergies croisées. Enfin, nous nous intéresserons aux crises d'asthme déclenchées par l'ingestion d'aliment qui doivent alerter l'allergologue pédiatre par son caractère potentiellement grave.

1. La marche atopique : de l'eczéma avec allergie alimentaire à l'asthme et à la rhinite

Lorsqu'on s'intéresse à la relation entre allergie alimentaire et asthme, il faut tout d'abord évoquer la notion bien connue de « marche atopique » : la sensibilisation alimentaire aux aliments avec eczéma atopique précède l'apparition d'un asthme et/ou d'une rhinite allergique avec sensibilisation aux pneumallergènes [1].

En effet, la sensibilisation alimentaire précoce est un facteur de risque d'apparition d'un asthme ultérieur.

L'étude MAS qui est une étude multicentrique allemande portant sur 1314 nourrissons suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 3 ans l'a particulièrement mis en évidence. La présence d'IgE spécifiques vis-à-vis de l'œuf à l'âge de 12 mois, ainsi que l'augmentation des IgE totales, sont très prédictives de l'apparition ultérieure à l'âge de 3 ans d'une sensibilisation aux aéroallergènes qui sont responsables d'asthme et de rhinite allergique. L'association d'un terrain atopique familial et des IgE vis-à-vis de l'œuf supérieurs à 2 kU/l a une valeur prédictive positive de 78 % pour l'apparition ultérieure d'une sensibilisation respiratoire à l'âge de 3 ans [2]. Cinq cent huit enfants de cette cohorte ont pu être suivis jusqu'à l'âge de 5 ans : 76 % n'ont pas eu de sensibilisation allergique alimentaire, 14 % ont eu une sensibilisation alimentaire transitoire disparaissant avant le deuxième anniversaire et 10 % ont eu une sensibilisation alimentaire persistante. Les enfants de ce dernier groupe ont eu 3,4

fois plus de risque de développer une rhinite allergique et 5,5 fois plus de risque de développer un asthme que les enfants ayant une sensibilisation transitoire. Les enfants ayant une sensibilisation alimentaire persistante et un terrain atopique familial ont 50 % de risque de développer une rhinite allergique et 67 % de risque de développer un asthme [3].

Une étude prospective menée de la naissance jusqu'à l'âge de 22 ans, chez 100 nourrissons à risque atopique, suivis pour 63 d'entre eux jusqu'à 22 ans a permis de montrer que la présence de tests cutanés positifs à l'œuf ou au lait de vache pendant la première année de vie était prédictive de l'apparition d'un asthme à l'âge adulte [4].

Cette association entre allergie alimentaire et prédisposition à l'asthme peut être retrouvée très précocement. Dans une cohorte d'enfants comportant 107 nourrissons âgés en moyenne de 10 mois, atteints d'eczéma atopique avec sensibilisation alimentaire précoce au lait et à l'œuf, mais exempts de problème respiratoire, comparés avec des enfants du même âge sans sensibilisation alimentaire, il existe une diminution significative du DEM 75 et hyperréactivité bronchique significative à la méthacholine avant même l'apparition des symptômes respiratoires. Il n'y a pas de différence dans la mesure du NO exhalé entre les deux groupes. Il existe par contre une corrélation entre le taux d'IgE totale et l'élévation du NO exhalé [5].

2. La prévention de l'allergie alimentaire peut-elle éviter l'asthme ?

La prévention de l'allergie alimentaire chez les enfants à risque peut diminuer le risque d'eczéma mais pas celui d'asthme à 6 ans. L'étude GINI [6] a été menée en Allemagne de façon prospective chez 2252 nouveau-nés à risque d'atopie (un parent ou une fratrie allergique). Ces nourrissons étaient randomisés à la naissance pour recevoir en complément de l'allaitement maternel si celui-ci n'était pas suffisant pendant quatre mois une des quatre formules suivantes : hydrolysats extensif de caséine, hydrolysats partiel du lactosérum (Nidal HA), hydrolysats extensif du lactosérum, préparation classique pour nourrissons. La cohorte a été suivie de la naissance jusqu'à l'âge de 6 ans avec réponse à un questionnaire annuel concernant l'apparition d'un eczéma atopique, d'une allergie alimentaire, d'un asthme, d'une rhinite allergique.

L'utilisation des hydrolysats a permis de diminuer le risque d'eczéma à l'âge de 6 ans mais pas d'asthme, ni de rhinite allergique.

* Auteur correspondant.
e-mail : juchet.a@chu-toulouse.fr

L'hydrolysate de caséine et l'hydrolysate partiel du lactosérum ont été plus efficaces que l'hydrolysate extensif du lactosérum.

Par contre, des interventions précoces plus globales peuvent avoir un impact sur la prévention des allergies.

L'étude la plus récente et la plus complète est celle menée sur l'île de Wight [7]. Elle a porté sur 120 nourrissons, à haut risque d'allergie, recrutés en période prénatale, et randomisés soit en groupe prophylactique pour 58 d'entre eux, soit en groupe contrôle pour 62 d'entre eux.

Les enfants du groupe prophylactique ont été soit nourris au sein avec régime maternel pauvre en allergène soit par un hydrolysate extensif des protéines du lait de vache. L'enfant devait éviter la consommation avant l'âge de 1 an de produits laitiers, d'œuf, de farine de blé, de fruits à coque, de poisson et de soja. La mère allaitante devait suivre le même régime à l'exception de la farine. Des mesures d'éviction des acariens ont été mises en place avec housse anti-acariens et traitement de la chambre par acaricides. Le régime était libre pour le groupe contrôle sans mise en place de mesures environnementales. Tous les enfants ont été suivis à 1, 2, 4 et 8 ans. Ces mesures ont eu un effet préventif sur l'asthme (OR : 0,24), la dermatite atopique (OR : 0,23), la rhinite (OR : 0,42) et l'atopie (0,13).

Les pathologies allergiques dans une population à risque pourraient donc être réduites par un régime d'éviction strict et contraignant pendant les premiers mois de vie associé à des mesures d'éviction des acariens.

Cependant, ces régimes d'éviction alimentaires stricts sont maintenant remis en cause [8]. En effet, par exemple pour l'arachide, dans les pays d'Afrique ou d'Asie où la consommation est régulière pendant la grossesse, chez la femme allaitante et chez le nourrisson, la prévalence de l'allergie alimentaire à l'arachide est très faible. À l'inverse, dans nos pays « occidentalisés » où l'éviction est maintenant stricte, la prévalence est très importante.

Donc, les recommandations actuelles concernant la prévention de l'allergie alimentaire vont plutôt vers une consommation précoce et régulière des aliments potentiellement allergisants, tout en évitant les contacts cutanés sensibilisants surtout si l'enfant a déjà un eczéma sévère. Il faut par ailleurs traiter de façon active l'eczéma, assurer une bonne couverture de l'enfant par la vitamine D (et/ou un bon ensoleillement !) et lui assurer une bonne flore intestinale (réduire les prescriptions répétées d'antibiotiques). La prescription de pré et de probiotiques semble sans intérêt. Une éviction au moins cutanée (housse anti-acariens) doit probablement être associée pour éviter la sensibilisation aux pneumallergènes.

3. Allergie alimentaire et respiratoires croisées

Les allergies respiratoires responsables d'asthme peuvent s'associer à des allergies alimentaires croisées par le biais d'épitopes allergéniques communs.

L'allergie aux acariens peut s'associer à une allergie aux crustacés ou aux mollusques par le biais de la tropomyosine qui est une protéine musculaire commune aux deux espèces. Devant un enfant présentant un asthme et/ou une rhinite par allergie aux acariens, il faut poser la question d'une réaction clinique éventuelle aux crustacés ou aux mollusques. Si tel est le cas, il faut doser la tropomyosine (rPen1 : f451), car si celle-ci est positive, il ne faut pas mettre en route une désensibilisation aux acariens qui pourrait aggraver l'allergie alimentaire.

L'allergie aux pollens est souvent croisée avec une allergie aux fruits et aux légumes par le biais d'allergènes communs que sont les profilines, les PR10, la LTP... On observe ainsi des allergies respiratoires aux pollens d'ambrosie associées à des allergies alimentaires au melon et à la banane ; des allergies respiratoires au pollen de bouleau associées à des allergies respiratoires à la pomme et à la noisette ; des allergies respiratoires aux pollens de bouleau et d'armoise et des allergies alimentaires au céleri.

L'utilisation biologique des allergènes recombinants est actuellement d'une grande aide pour différencier une allergie alimentaire d'une simple sensibilisation croisée et permet de guider au mieux les régimes d'éviction [9].

4. L'allergie alimentaire peut provoquer des crises d'asthme

La prévalence de l'asthme par allergie alimentaire se situe entre 1 à 2 % tous âges confondus et 10 % chez l'enfant [10].

Les allergènes potentiellement responsables de réactions anaphylactiques sévères avec bronchospasme sont l'arachide, la noix de cajou, la pistache, le sésame... Des crises d'asthme peuvent survenir lors de l'inhalation de vapeurs de cuisson de certains aliments comme le poisson et les fruits de mer [11]. On décrit également des crises d'asthme « par procuration » au contact de sujets ayant ingéré l'aliment : c'est par exemple le « baiser dangereux » (*the dangerous kiss...*), lorsque le sujet allergique embrasse quelqu'un ayant mangé de l'arachide alors qu'il n'en a pas ingéré lui-même.

L'asthme est un facteur de sévérité de l'allergie alimentaire : l'existence d'un asthme persistant sévère multiplie par 6,8 le risque d'anaphylaxie alimentaire à l'arachide et aux fruits à coque [12]. Chez un enfant présentant un asthme persistant et une allergie alimentaire, il est indispensable que la trousse d'urgence comprenne, outre l'anti-histaminique par voie orale, le bronchodilatateur d'action rapide et l'adrénaline auto-injectable. Cela est d'autant plus important qu'il s'agit d'une allergie à l'arachide et/ou aux fruits à coque.

5. Conclusion

Ainsi, l'eczéma atopique avec sensibilisation alimentaire fait « le lit » de l'asthme, d'autant qu'il existe un terrain atopique familial au premier degré et des tests cutanés et/ou des IgE spécifiques positifs à l'œuf pendant la première année de vie.

Les mesures préventives d'évictions alimentaires strictes chez les enfants à risque d'atopie ne permettent pas de prévenir l'apparition ultérieure d'un asthme sauf si elles sont accompagnées de mesures environnementales précoces. Ces mesures d'évictions alimentaires sont maintenant remises en cause dans la prévention primaire des allergies.

Les allergènes alimentaires et respiratoires peuvent partager des épitopes allergéniques communs et être responsables d'allergies ou de sensibilisations alimentaires et respiratoires croisées. Les allergènes recombinants peuvent aider à différencier sensibilisation et allergies croisées.

L'asthme par allergie alimentaire est peu fréquent mais potentiellement grave. Il ne faut pas oublier de prescrire un bronchodilatateur dans la trousse d'urgence d'un enfant atteint d'asthme et d'allergie alimentaire.

Références

1. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:5118-27.
2. Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-7.
3. Kulig M, Bergman R, Tacke U, et al. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:61-7.
4. Rhodes H, Sporik R, Thomas P, et al. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
5. Teppers RS, Liapur CJ, Jones MH, et al. Expired nitric oxide and airway reactivity in infants at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:760-5.
6. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1442-7.
7. Arshad S, Bateman B, Sadeghnejad A, et al. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: The Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:307-13.
8. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331-6.
9. Morisset M, Codreanu F, Astier C, et al. Intérêt des allergènes recombinants dans le diagnostic de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Aller Immunol* 2008;48:242-5.
10. Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenge with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy* 2002;57:713-7.
11. Ben Amar H, Rouhou SC, Chaouch N, et al. Asthme par inhalation de fumées de cuisson de crevettes. *Ref Fr Aller Immunol* 2008;48:558-60.
12. Summers C, Pumphrey R, Woods C, et al. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:632-8.

REPRODUCTION INTERDITE



Nutrition et pathologies respiratoires chroniques

Nutrition and chronic respiratory diseases

E. Mas

Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9, France

Disponible en ligne sur



Mots clés : Dénutrition ; Maladies respiratoires chroniques ; Stress oxydant

La nutrition joue un rôle important dans la prise en charge des maladies respiratoires chroniques de l'enfant. Toute pathologie chronique peut être à l'origine d'un ralentissement de la vitesse de croissance staturo-pondérale et d'une dénutrition. Le maintien d'un bon état nutritionnel est un facteur de bon pronostic. Pour cela, il faut que l'apport énergétique soit adapté à chaque enfant, et que l'aspect qualitatif ne soit pas négligé, afin d'assurer un apport en vitamines et oligo-éléments anti-oxydants satisfaisant.

La malnutrition concerne 15 % des enfants ayant un asthme sévère, une maladie ciliaire, des bronchectasies ou un déficit immunitaire. Un retard de croissance staturo-pondéral est fréquent chez les enfants atteints de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et 35 à 50 % des enfants opérés d'une hernie diaphragmatique sont hypotrophes à l'âge de un et deux ans [1]. Il est fondamental de surveiller régulièrement les paramètres anthropométriques (poids, taille, périmètre crânien (PC) et périmètre brachial (PB) chez l'enfant de moins de 4 ans). Ceci permettra de réagir rapidement lors d'un infléchissement de la vitesse de croissance pondérale et/ou staturale, d'une dénutrition avec un rapport PB/PC < 0,30 ou une diminution du rapport P/T (poids idéal par rapport à la taille). La réalisation d'une absorptiométrie biphotonique à rayon X (DEXA) évalue la minéralisation osseuse, la composition corporelle en masse grasse / masse maigre. Plusieurs paramètres sont reconnus comme étant des marqueurs de mortalité chez l'adulte ayant une BPCO : VEMS, cachexie, distension thoracique, anémie, capacité d'effort diminuée (mesurée par la distance parcourue lors d'un test de marche de 6 minutes), dyspnée et qualité de vie. Cependant, il est évident que ces variables sont inter-dépendantes. L'index BODE qui permet d'intégrer 4 paramètres est un meilleur marqueur prédictif d'hospitalisation et de mortalité. Il se détermine par le BMI (B), le degré d'obstruction des voies aériennes (O), la dyspnée (D) et la capacité physique (E = exercice). Le BMI est noté 0 si > 21 kg/m² et 1 si < 21 kg/m² et les autres paramètres sont notés de 0 à 3. Un patient ayant un score compris entre 7 et 10 a un risque de 80 % de mortalité à 52 mois [2].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont à l'origine de cette dénutrition. Il existe une augmentation du travail des muscles respiratoires à l'origine d'une augmentation des dépenses énergétiques de repos. L'inflammation et des surinfections pulmonaires augmentent aussi les dépenses énergétiques de repos. Une

diminution des apports caloriques est fréquemment retrouvée en raison de troubles de l'oralité, d'un reflux gastro-oesophagien (RGO), voire d'une anorexie multi-factorielle [1]. Le RGO est favorisé par la toux qui augmente la pression abdominale, par la distension thoracique qui abaisse le diaphragme et raccourcit l'oesophage intra-thoracique, par l'obstruction des voies aériennes qui diminue la pression intra-thoracique et par certains traitements qui diminuent la pression du sphincter inférieur de l'oesophage [3]. Ce RGO peut aggraver la pathologie pulmonaire des patients mais également être compliqué d'une oesophagite avec dysphagie et diminution des ingesta. Concernant les apports glucido-lipidiques, il faut rappeler que le rendement énergétique des glucides est supérieur à celui des lipides en raison d'une consommation d'O₂ diminuée mais qu'il produit plus de CO₂. La saturation en O₂ est parfois diminuée pendant les repas ; il est important d'en tenir compte et d'assurer une oxygénothérapie si nécessaire.

Le poumon est un organe dans lequel le stress oxydant a une importance particulière [4]. Il se développe quand un déséquilibre apparaît entre les agents oxydants et les capacités de défense anti-oxydantes. Or la concentration en O₂ est élevée au niveau des alvéoles ; à la naissance, cette concentration en O₂ est même multipliée par 5. La fumée de cigarette qui est un pathogène reconnu des BPCO favorise un stress oxydant et la production de radicaux libres. Mais, il existe divers mécanismes de défense comme le film liquidien qui tapisse l'épithélium des voies aériennes. Cette couche est concentrée en anti-oxydants : vitamine C, GSH (glutathion), vitamine E, divers enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase)... Aucune étude n'a encore validé l'efficacité d'une supplémentation en vitamines C, E, voire N-acétylcystéine. En outre, il n'est pas possible de faire une corrélation entre les concentrations plasmatiques et pulmonaires d'anti-oxydants. Pour l'instant, il faut plutôt privilégier une alimentation variée avec une consommation de fruits et légumes correcte, comme le recommande le Programme National Nutrition Santé.

Chez le prématuré à risque, aucune étude n'a mis en évidence qu'une alimentation hypercalorique prévenait la survenue d'une DBP ou d'une pathologie respiratoire chronique. Les apports caloriques du prématuré sont compris entre 98 et 135 kcal/kg/j, ceux du nouveau-né à terme de 120 kcal/kg/j et ceux du prématuré atteint de DBP > 135 kcal/kg/j. Le rôle du stress oxydant induit par la ventilation avec des concentrations en O₂ élevées, une teneur en vitamine C diminuée et l'immaturation du système enzymatique pourrait être un facteur favorisant le développement d'une DBP [4].

* Auteur correspondant.
e-mail : mas.e@chu-toulouse.fr

Chez l'asthmatique, il faut tenir compte au niveau diététique de l'éviction des allergènes alimentaires. L'association entre asthme et RGO est plus importante que ne le laisserait supposer le hasard ; un RGO est retrouvé chez 50 à 63 % des enfants asthmatiques, prévalence qui augmente avec la sévérité de l'asthme [3]. L'asthme peut favoriser un RGO, mais inversement, des aspirations gastriques acides entraînent une inflammation pulmonaire et une innervation vagale commune pourrait entraîner une bronchoconstriction. Un RGO est à rechercher dans diverses circonstances : asthmatique non-répondeur à un traitement standard, en l'absence d'allergie, lors de symptômes nocturnes, si les symptômes de RGO précèdent l'asthme, lors de pneumopathies récidivantes notamment du lobe inférieur droit suspects d'inhalation. Un traitement anti-reflux d'épreuve peut être proposé en première intention ; il consiste en une dose élevée d'inhibiteur de la pompe à proton, plutôt double-dose répartie parfois en 2 prises, pour une durée de 3 mois, avec évaluation de l'efficacité sur la fonction respiratoire. La pH-métrie de 24 h est l'examen de référence du RGO et elle doit être discutée pour évaluer l'efficacité ou la compliance. Elle a cependant des limites : le reflux peut varier d'un jour à l'autre, elle peut sous-estimer ou méconnaître un reflux alcalin. Les aliments et toxiques favorisant un RGO sont à éviter : caféine, chocolat, épices, fumée de cigarette [3]... La prévalence de l'asthme et de l'obésité est en augmentation ; il est logique de retrouver une augmentation des asthmatiques obèses. Une étude réalisée chez 38 adultes pendant 14 semaines, avec un IMC entre 30 et 42 kg/m², a mis en évidence qu'une perte de poids améliorait le VEMS et la CVF, persistant lors du suivi à un an, et améliorait la qualité de vie et le recours à un traitement de crise [5]. Par contre, aucune étude n'a encore pu mettre en évidence un lien entre une alimentation hypercalorique, hyperprotidique et riche en graisses animales, et la survenue d'un asthme. Concernant le stress oxydant, il est présent lors d'une crise d'asthme mais pas chez un patient asymptomatique ; cependant les essais de supplémentation en vitamine C, E et Mg n'ont pas montré d'efficacité [4]. Dans la mucoviscidose, l'état nutritionnel influe sur la fonction respiratoire et la survie [6]. Il existe dans 90% des cas une insuffisance pancréatique exocrine responsable d'une malabsorption des graisses, compensée par la prise d'extraits pancréatiques gastro-protégés. Une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K) est généralement nécessaire. Au niveau des acides gras essentiels, il existe une diminution des taux plasmatiques des acides gras poly-insaturés n-3 anti-inflammatoires (acides linoléique et docohexaénoïque (DHA)) et une augmentation de ceux de la série n-6 pro-inflammatoires (acide eicosatriénoïque) car ce sont des pré-curseurs du leucotriène B₄ et de la prostaglandine E₂ ; les mêmes résultats sont retrouvés au niveau tissulaire avec une diminution du DHA et une augmentation de l'acide arachidonique [7]. Ce déficit en acides gras essentiels n'est pas uniquement lié à la malabsorption puisqu'il a été retrouvé chez des patients suffisants pancréatiques. Des carences en oligo-éléments sont fréquentes : sélénium et parfois zinc. En raison de ces carences en anti-oxydants (vitamines A et E, oligo-éléments) et des surinfections pulmonaires, le stress oxydant est un paramètre à prendre en considération dans la mucoviscidose [4]. D'autres atteintes spécifiques à la mucoviscidose peuvent entraîner une dénutrition : diabète et atteinte hépatique. La prévalence du diabète lié à la mucoviscidose est en progression en raison de l'allongement de l'espérance de vie des patients et il concerne plus de 25 % des patients à l'âge adulte. L'atteinte hépatique correspond à une cirrhose biliaire focale qui débute avant l'âge de 10 ans et touche environ 10 % des malades [7]. Un traitement par

acide ursodésoxycholique est alors justifié. Il ralentit la progression de l'atteinte hépatique par ses effets cholérétique, cytoprotecteur (stabilisation des membranes plasmiques et des mitochondries, anti-apoptotique), et immuno-modulateur (immunité humorale et cellulaire). Ces deux atteintes sont généralement dépistées lors du suivi des patients mais un diabète peut se révéler lors de la mise en route d'une nutrition entérale à débit continu (NEDC) voire lors d'épisodes infectieux. En pratique, les recommandations établies dans la mucoviscidose dépendent du rapport P/T ; > 90 % : conseils diététiques et enrichissement calorique (graisses végétales insaturées), 85 à 90 % : prescription de compléments oraux, < 85 % : mise en place d'une NEDC nocturne [7]. L'éducation thérapeutique est un outil intéressant à mettre en œuvre dans la prise en charge nutritionnelle de ces patients. Elle associe une intervention nutritionnelle et un soutien psychologique, ce qui permet d'améliorer l'adhérence et la compliance des malades et de leur famille, avec de meilleurs résultats dans les prises caloriques [8].

Au niveau diététique, les graisses ont un intérêt majeur puisqu'un gramme apporte 9 kcal alors qu'un gramme de glucide ne produit que 4 kcal. Mais il faut privilégier un apport en graisses poly-insaturées d'origine végétale et limiter celui en graisses saturées d'origine animale. Une supplémentation en acides gras poly-insaturés n-3 permet une amélioration de la fonction respiratoire (dyspnée et saturation en O₂) et de la capacité physique comme l'a montré l'étude de Matsuyama et al. réalisée chez 64 adultes ayant une BPCO [9]. Cette amélioration est associée à une diminution du leucotriène B₄ au niveau du sérum et des crachats et de cytokines inflammatoires au niveau des crachats (TNF- α et IL-8).

En conclusion, une prise en charge nutritionnelle efficace permet chez les patients ayant une maladie respiratoire chronique d'améliorer leur fonction pulmonaire, leur qualité de vie et leur espérance de vie. Cette prise en charge nécessite une collaboration multi-disciplinaire entre pédiatre, pneumologue, gastroentérologue, diététicienne et psychologue.

Références

1. Gottrand F. Insuffisance respiratoire de l'enfant (mucoviscidose exclue). In: Goulet O, Vidailhet M, eds. Progrès en Pédiatrie, vol 13: Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique. Courty, France: Doin, 2002: p. 416-7.
2. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, et al. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV₁. *Respir Med* 2008;102 Suppl 1:S27-35.
3. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005;146:S13-20.
4. Kelly FJ. Vitamins and respiratory disease: antioxidant micronutrients in pulmonary health and disease. *Proc Nutr Soc* 2005;64:510-26.
5. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-32.
6. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition* 1995;11:350-4.
7. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:531-46.
8. Glasscoe CA, Quittner AL. Psychological interventions for people with cystic fibrosis and their families. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003148.
9. Matsuyama W, Mitsuyama H, Watanabe M, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammatory markers in COPD. *Chest* 2005;128:3817-27.



Facteurs de l'ostéogenèse chez l'enfant

Osteogenesis factors in childhood

J.-P. Salles*, I. Gennero, P. Moulin, F. Conte-Auriol, T. Edouard, M. Tauber

Unité d'Endocrinologie, Maladies Osseuses, Gynécologie et Génétique, Hôpital des Enfants ; INSERM U 563, TSA 70034, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse cedex 9, France

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Ostéogenèse, Ostéoporose

Le pic de masse osseuse (PMO), masse osseuse acquise à l'issue du développement, est un déterminant du risque d'ostéoporose. Son optimisation permet de différer l'arrivée au niveau du seuil fracturaire lorsque la masse osseuse décroît à l'âge adulte. En outre l'ostéoporose liée aux pathologies chroniques de l'enfant est un problème croissant. L'importance de l'ostéogenèse durant l'enfance et l'adolescence est encore soulignée par le fait que, ainsi que le signale M. Parfitt, « le système est conçu pour fonctionner d'emblée » [1]. Selon la théorie du *mechanostat*, le développement de l'os correspond aux forces mécaniques mises en jeu [2]. La finalité primitive de l'os étant de répondre aux contraintes mécaniques liées à la motricité, un os lourd aux caractéristiques mécaniques imparfaites représenterait un handicap. À l'inverse, un déficit seulement quantitatif de masse osseuse n'est pas obligatoirement responsable de fragilité osseuse ou de fractures, ce qui doit être pris en compte dans les décisions thérapeutiques. Nous évoquerons quelques aspects de l'ostéogenèse chez l'enfant.

1. Dynamique de l'ostéogenèse

Au cours du développement, les os grandissent en longueur et en épaisseur. Il existe un accroissement à la fois de la masse de l'os et de sa densité au niveau des sites trabéculaires. La densité corticale varie peu, mais son épaisseur augmente. Les caractéristiques mécaniques découlent de ces modifications structurelles qui varient selon les sites osseux. Ces modifications sont largement influencées par des facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux [3]. En fait, comme pour la croissance, il existe un déterminisme individuel (*tracking* de la masse osseuse), en partie de nature génétique. La variation de la masse osseuse durant la puberté est ainsi corrélée avec le nombre de fractures survenues dès l'enfance [4]. Toutefois la masse osseuse est susceptible d'un ajustement plus important que celui de la croissance staturale au cours du développement [1]. Cet ajustement dépend beaucoup des facteurs environnementaux. Ceci souligne l'importance à la fois de mesures visant à la prévention de l'ostéopénie, apport adéquat en calcium et en vitamine D et de l'activité physique, mais aussi de traitements précoces de l'ostéoporose.

La croissance staturale et l'ostéogenèse sont à l'évidence couplées. Il existe toutefois un décalage de plusieurs mois entre le pic de

croissance staturale et celui d'acquisition de la masse osseuse minéralisée. Une part importante du PMO, de l'ordre de 25 %, est acquise durant les 2 ans du pic de croissance. De ce fait, un découplage accru entre la croissance et la minéralisation peut théoriquement être responsable de l'accentuation d'une fragilité transitoire dite « physiologique » au moment du pic de croissance. Dix pour cent restant à acquérir à l'issue de la puberté, l'acquisition de la masse osseuse corticale appendiculaire se poursuivant au-delà de celle de la masse trabéculaire axiale, cette période peut encore être utilisée pour optimiser le PMO.

Chez l'enfant l'équilibre entre formation de l'os et résorption est largement en faveur de la formation osseuse ce qui définit le modelage. La masse osseuse est multipliée par 50 entre la naissance et la maturité [1]. L'excès de résorption, observé dans l'ostéogenèse imparfaite ou dans certaines ostéoporoses secondaires, conduit donc à un déficit de masse osseuse responsable de fractures. Les traitements diminuant la résorption permettent chez l'enfant un gain important de masse osseuse. En outre l'os en développement possède une grande plasticité documentée expérimentalement [5]. Ce potentiel de la formation osseuse est à prendre en compte pour le traitement des ostéoporoses d'enfant, qui donnent lieu à des compensations plus importantes que chez l'adulte.

2. Facteurs intrinsèques de l'ostéogenèse

Deux mécanismes sont impliqués dans le modelage osseux, l'ossification membranaire et l'ossification endochondrale. Les facteurs cellulaires et moléculaires en cause sont d'une grande variété et complexité [6]. Au plan quantitatif, l'ossification est d'une grande importance pour la quasi totalité du développement axial et appendiculaire. Elle se développe durant la vie embryonnaire au sein d'une ébauche cartilagineuse et nécessite la transformation d'un squelette cartilagineux initial en os et est responsable de la formation des os longs, des vertèbres et également du sphénoïde à la base du crâne. Après la naissance ce type de cartilage persiste sous la forme du cartilage de croissance au niveau des métaphyses. Ce type d'ossification par transformation d'un squelette cartilagineux réapparaît lors de la réparation des os longs. Le processus d'ossification endochondrale se caractérise par le potentiel de différenciation cellulaire de progéniteurs chondrocytaires qui en proliférant et se différenciant, aboutissent à leur mort programmée par apoptose et sont remplacés par du tissu osseux.

* Auteur correspondant.
e-mail : salles.jp@chu-toulouse.fr

Le conditionnement génétique, qui est responsable de près de 80 % de la variabilité interindividuelle de la masse osseuse, influe probablement en grande partie sur l'ossification endochondrale. L'ossification endochondrale est sous la dépendance de nombreux facteurs intrinsèques, facteurs de transcription et facteurs de croissance diffusibles paracrines. L'importance de ces facteurs intrinsèques est mise en évidence expérimentalement lorsque l'on évalue, lors de la réparation osseuse, l'ossification endochondrale de diverses souches génétiques [7].

Certaines mutations de facteurs impliqués dans l'ossification endochondrale (facteurs de transcription notamment *Sox9* ou *Run2*, facteurs paracrines : *parathormone related peptide* (PTHrP), et récepteur PTHR1 associés au facteur diffusible *Ihh*, les *Fibroblast growth factors* (FGF), les *bone morphogenetic proteins* (BMP) ou leurs récepteurs respectifs), sont responsables de dysplasies ou d'anomalies fonctionnelles de l'ostéogénèse qui peuvent être majeures. La simple dysrégulation des mécanismes de contrôle de la signalisation intracellulaire liée à l'AMP cyclique impliquant le PTHrP/PTHR1 a aussi un impact sur l'ostéogénèse. L'inactivité de la protéine *Gs* liée au PTHR1 (mutations de sa sous-unité *G α s*, *GNAS*), est responsable de l'accélération de la maturation osseuse dans la pseudohypoparathyroïdie. En cas d'hyperactivité de *GNAS* dans le syndrome de McCune Albright, le blocage de la différenciation des ostéoblastes est responsable de la sécrétion de facteurs responsables d'hypophosphatémie chronique, le *FGF23* notamment. L'impact du *FGF23* et de la protéine associée *Klotho* sur la minéralisation et l'ostéogénèse semble essentiellement indirect par le biais de l'hypophosphatémie [8]. La PTH possède des effets complexes sur l'ossification endochondrale. Compte tenu d'ostéosarcomes observés chez l'animal traité par PTH, contrairement à l'adulte, elle n'est pas utilisée chez l'enfant dans un but d'ostéoformation. Les mutations ou polymorphismes du *LRP5*, membre de la famille des *low-density lipoprotein receptor*, sont responsables d'ostéoporose de degré variable dans les cas d'ostéoporose-pseudogliome. Il a été démontré récemment que le *LRP5* affecte l'ossification endochondrale par l'inhibition de la synthèse digestive de sérotonine, laquelle active des récepteurs de type *G α i* au niveau de l'os [9]. Le récepteur sensible au calcium, dont les mutations sont responsables d'anomalie de sécrétion de la PTH, a également un rôle direct dans l'ostéogénèse [10].

L'impact de simples polymorphismes de l'ensemble de ces facteurs sur l'ostéogénèse de l'enfant est peu connu. Certains polymorphismes de *Runx2* ont pu être par exemple rattachés à une ostéopénie chez l'adulte. Des polymorphismes de PTHR1 ont également été décrits. La constitution de matrice anormale, par exemple dans l'hypophosphatasie, est aussi responsable de fragilité osseuse.

3. Conditionnement épigénétique de la croissance osseuse

L'épigénétique, modification acquise de l'expression des gènes, est également liée à l'ostéoporose. Chez les enfants nés avec un petit poids de naissance pour 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 [11]. L'impact du poids de naissance est interprété comme résultant de la restriction in utero (*thrifty phenotype*) tel que défini par D. Barker. Ce phénotype initial pèse ensuite de manière durable sur l'expression de certains gènes. Les 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 lié à la masse osseuse post-natale.

Cette anomalie de programmation du développement osseux a été étudiée chez le rat après restriction protéique in utero. On constate des modifications de la capacité de différenciation des cellules souches mésenchymateuses vers la lignée ostéogène. La réponse de ces cellules à GH et à l'IGF-1 est alors également modifiée. L'analyse en μ CT montre après restriction une diminution des paramètres osseux au niveau trabéculaire et cortical avec une altération des propriétés mécaniques [12]. Dans les études cohortes et dans certaines études transversales, on observe une relation entre la masse osseuse à l'âge adulte et le poids de naissance, relation qui dépend toutefois en partie de la taille des individus et donc de la croissance.

4. Régulation hormonale de l'ostéogénèse

La régulation de l'ostéogénèse dépend en grande partie du contrôle hormonal de la croissance et de la puberté. GH et IGF-1 sont essentiels pour la croissance du squelette et l'acquisition de la masse osseuse. GH et à IGF-1 ont tous deux des effets directs sur l'ostéogénèse par le biais de leurs récepteurs. Leur effet est coordonné au niveau du cartilage de croissance. GH est actif directement sur la prolifération initiale des chondroblastes et ostéoblastes, l'IGF-1 permettant leur maturation ultérieure. GH augmente la synthèse d'IGF-1, mais aussi de l'ALS (*acid-labile subunit*), augmente ou inhibe la synthèse locale des IGFBP (*IGF binding protein*) respectivement synergiques (IGFBP-2, 3, et 5) ou antagoniste (IGFBP-4) de l'IGF-1. Ce micro-environnement complexe est fortement amplifié par les stéroïdes sexuels lors de la puberté. L'effet de GH est globalement un effet anabolique sur l'os qui met en jeu une stimulation à la fois de la résorption et de l'ostéogénèse. Dans le GHD de l'enfant, un effet positif de GH est probable pour l'acquisition du PMO, indépendant de l'accroissement statural. Certaines données sont aussi en faveur d'une amélioration de la sensibilité tissulaire à la PTH sous l'effet de GH, une synergie étant en outre obtenue avec la supplémentation en calcium.

L'hypogonadisme est associé à un défaut de masse osseuse et un risque élevé de fractures, le traitement substitutif étant associé à une amélioration. La mutation du récepteur α des œstrogènes et le déficit en aromatasé aboutissent à un déficit de masse osseuse et un défaut de maturation, démontrant l'importance des œstrogènes pour l'acquisition de masse osseuse. Le polymorphisme ESR1 du récepteur a récemment également été relié à l'acquisition de masse osseuse en fin de puberté.

On a pu mettre en avant le rôle d'autres hormones liées à la croissance et à la puberté, notamment de la leptine et plus récemment la ghréline. Ces deux hormones sont caractérisées par des effets à la fois centraux hypothalamiques, et périphériques sur les tissus cibles, dont l'ostéoblaste. Karsenty et al. ont démontré que la leptine, par le biais d'effets centraux, a un effet négatif sur la masse osseuse. Cependant une sécrétion de leptine est aussi associée aux périodes de forte croissance et du développement de la masse osseuse. Expérimentalement, la leptine a un effet positif sur le développement de l'ostéoblaste. Ces effets apparemment opposés dépendent en fait des sites considérés. Le squelette axial trabéculaire est surtout positivement influencé par le déficit en leptine. Sur l'organisme en développement, il est probable que la leptine a un effet global positif sur l'ostéogénèse, synergique avec GH, IGF-1 et avec les stéroïdes sexuels. La concentration de

leptine périnatale pourrait en outre participer à la constitution du phénotype de privation [13]. Un effet de la ghréline sur la formation osseuse a pu aussi être documenté sur l'ostéoblaste en culture. Cependant il n'existe pas de données démontrant son rôle sur l'ostéogénèse, indépendamment de son effet sur la sécrétion de GH et d'IGF-1.

5. Conclusion

L'intervention sur les facteurs de l'ostéogénèse est susceptible d'améliorer le traitement de l'ostéoporose de l'enfant, actuellement essentiellement fondée sur l'inhibition, la résorption par les biphosphonates. La PTH recombinante, seul facteur ostéoformateur dont l'utilisation est codifiée, est réservée à l'adulte. GH peut dans certaines circonstances optimiser l'acquisition osseuse liée à la croissance staturale et peut être associée aux traitements diminuant la résorption. Dans tous les cas la prévention du déficit en vitamine D et en calcium et l'exercice physique sont fondamentaux pour la prise en charge d'une ostéopénie de l'enfant. Cette prise en charge doit en outre tenir compte de la plasticité et de l'important potentiel d'adaptation de l'os en développement.

Références

1. Parfitt AM. The attainment of peak bone mass: what is the relationship between muscle growth and bone growth? *Bone* 2004;34:767-70.
2. Schoenau E, Fricke O. Mechanical influences on bone development in children. *Eur J Endocrinol* 2008;159 Suppl 1:S27-31.
3. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3951-63.
4. Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, et al. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? *J Bone Miner Res* 2006;21:501-7.
5. Gafni RI, McCarthy EF, Hatcher T, et al. Recovery from osteoporosis through skeletal growth: early bone mass acquisition has little effect on adult bone density. *Faseb J* 2002;16:736-8.
6. Cohen MM, Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006;140:2646-706.
7. Jepsen KJ, Price C, Silkman LJ, et al. Genetic variation in the patterns of skeletal progenitor cell differentiation and progression during endochondral bone formation affects the rate of fracture healing. *J Bone Miner Res* 2008;23:1204-16.
8. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008;118:3820-8.
9. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;135:825-37.
10. Chang W, Tu C, Chen TH, et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal* 2008;1:ra1.
11. Cooper C, Westlake S, Harvey N, et al. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:337-47.
12. Lanham SA, Roberts C, Perry MJ, et al. Intrauterine programming of bone. Part 2: alteration of skeletal structure. *Osteoporos Int* 2008;19:157-67.
13. Hamrick MW. Leptin, bone mass, and the thrifty phenotype. *J Bone Miner Res* 2004;19:1607-11.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots-clés : Ostéoporose,
 Handicap psychomoteur, Bisphosphonates,
 Densitométrie

Ostéoporose et handicap moteur central

Osteoporosis in children with cerebral palsy

A. Linglart¹, I. Marchand¹, A. Djavid², C. Senez³, I. Benigni⁴, A. Rothenbuhler¹, V. Forin^{2*}

¹ Service d'endocrinologie pédiatrique et Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, hôpital St-Vincent-de-Paul, Paris, France

² Unité pédiatrique de médecine physique et Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, hôpital Trousseau, Paris, France

³ Orthophoniste de la déglutition, AIR, CESAP et Association Française du syndrome de Rett, Marseille, France

⁴ Diététicienne spécialisée dans la nutrition des personnes avec handicap sévère, CESAP formation, Paris, France

Les enfants atteints de handicaps moteurs sévères ont une ostéoporose profonde de cause multifactorielle dont la fréquence est mal évaluée. L'ostéoporotique a une faible densité, sa structure collagénique est anormale conduisant à une fragilité osseuse. Alors que l'ostéoporose de l'adulte est définie par une densité minérale osseuse (DMO) inférieure à -2,5 déviations standard pour l'âge, chez l'enfant, la corrélation entre le risque fracturaire et la DMO n'est pas établie.

Chez l'enfant handicapé, les conséquences cliniques de l'ostéoporose sont (i) les douleurs fracturaires ou chroniques, (ii) les fractures pour des traumatismes minimes voire absents dont le taux annuel est évalué à 5 %, soit plus du double de celui d'une population d'enfants sains, (iii) les difficultés opératoires orthopédiques : mise en place et tenue délicates des matériels d'ostéosynthèse, contentions post-opératoires plus fréquentes retardant la mise en charge. Ces conséquences ont un impact négatif sur la qualité de vie des enfants et induisent un coût non négligeable.

1. Les facteurs favorisants

1.1. Facteurs mécaniques

L'immobilité conduit à la réduction de la croissance, de la masse osseuse et de la résistance par augmentation de la résorption corticale et amincissement de l'os trabéculaire. Le degré de mobilisation et de masse musculaire est clairement corrélé à la masse osseuse chez les enfants atteints de handicap neurologique. Lorsque la station debout est favorisée, on observe en 8 mois une amélioration significative de la masse osseuse.

1.2. Facteurs nutritionnels

L'état nutritionnel détermine aussi la masse osseuse. Les enfants difficiles à nourrir, ou ayant une nutrition entérale par sonde sont associés aux masses osseuses les plus basses. La correction des troubles nutritionnels corrige également la densité osseuse. Une enquête française montre que 29,2 % de 195 jeunes filles avec un

syndrome de Rett ont une malnutrition (rapport poids/taille < -2DS, filles de moins de 18 ans ; IMC < 18,5 kg/m², filles de plus de 18 ans) qui s'aggrave avec l'âge. La malnutrition est associée à l'impossibilité de se nourrir seul, un mauvais appétit (syndrome de dysoralité sensorielle), une toux péri prandiale (reflux gastro-œsophagien), une diarrhée de constipation. Les apports protéiques sont primordiaux pour la constitution de la masse osseuse. Des apports calciques insuffisants contribuent, mais dans une moindre mesure, au déficit de masse osseuse. Les apports recommandés pour l'âge sont mentionnés dans le Tableau 1.

Tableau 1
 Apports nutritionnels conseillés en calcium en France en fonction de l'âge

1-3 ans	500 mg/j
4-6 ans	700 mg/j
7-9 ans	900 mg/j
10-19 ans	1200 mg/j

Le statut en vitamine D de ces enfants est variable. Il dépend de l'exposition ou non au soleil de ces enfants, à la lumière solaire en été et de la prise éventuelle de médicaments tels que certains anti-épileptiques. Les taux bas seraient associés à un nombre plus grand de fractures.

1.3. Facteurs médicamenteux

Tous les traitements antiépileptiques peuvent diminuer la masse osseuse principalement par altération du métabolisme de la vitamine D, diminution de l'efficacité intestinale à absorber le calcium, et augmentation du *turn over* osseux.

1.4. Facteurs hormonaux

La puberté retardée voire incomplète de ces enfants, liée au déficit nutritionnel et à la maladie neurologique contribue à l'absence de constitution de la masse osseuse.

* Auteur correspondant.
 e-mail : veronique.forin@trs.aphp.fr

1.5. Facteurs génétiques

L'influence de la génétique sur la masse osseuse est directe comme la variation de la séquence d'un gène codant pour une protéine de la matrice osseuse, ou indirecte, comme la modification de la masse grasse ou du tonus sérotoninergique par exemple. La maladie neurologique peut favoriser l'ostéoporose : dans le syndrome de Rett, l'ostéoporose est plus fréquente, plus précoce et l'incidence des fractures plus élevée.

2. Présentation clinique

L'ostéoporose s'installe plusieurs années avant d'être parlante cliniquement ; la transparence osseuse fait même partie de la vision que l'on a d'un enfant polyhandicapé.

Les douleurs sont difficiles à évaluer chez ces enfants (communication verbale et non verbale déficitaire, causes multiples). La douleur à la pression osseuse nous semble spécifique d'une ostéoporose. Un sommeil de mauvaise qualité peut refléter des douleurs intenses (voir les outils d'auto ou hétéro-évaluation sur www.pediadol.org).

Les fractures touchent 5 à 40 % de ces enfants, la survenue d'une fracture permettant de prédire des fractures ultérieures. Les fractures surviennent surtout sur les os longs, fémur en particulier. Chez 21 enfants polyhandicapés qui nous étaient adressés pour 39 épisodes de fracture, 19 étaient fémorales et 8 tibiales. Chez 79 filles Rett nous avons dénombré 43 fractures chez 27 patientes (50 % alors que l'enfant était âgée de moins de 10 ans).

3. Éléments du diagnostic

3.1. Mesure de la densité osseuse

La densité osseuse peut être évaluée sur une radiographie standard (index cortico-diaphysaire) ou par densitométrie (absorptiométrie biphotonique ou tomodynamométrie quantitative). La mesure de la densité osseuse au niveau des vertèbres est la plus fiable. Le matériel d'ostéosynthèse (chirurgie de scoliose) peut empêcher la mesure. Il faut toujours utiliser les normes pédiatriques établies en fonction de l'âge et, si possible du stade pubertaire, pour l'appareil utilisé et éviter la mesure au col fémoral.

3.2. Les marqueurs osseux

La densité osseuse est le résultat de la balance entre la formation et la résorption osseuse. Chez l'enfant, la formation osseuse prédomine, et permet l'augmentation quotidienne de la masse calcique osseuse. Dans des conditions normales, les valeurs d'excrétion urinaire de calcium doivent se situer entre 1 et 6 mg/kg/jour (Tableau II). À cause des différents facteurs mentionnés ci-dessus, le handicap neuromoteur perturbe cet équilibre. Bien que l'os soit peu minéralisé, la résorption osseuse prédomine et l'excrétion urinaire de calcium est inadéquatement élevée ou à la limite supérieure de la normale (données personnelles). D'autres marqueurs de résorption osseuse tels que les D-pyridinolines urinaires peuvent être utilisés, ils doivent toujours être comparés à des normes pour des enfants de même âge. Le dosage des marqueurs de formation osseuse apporte peu à l'étude de l'ostéoporose pour ces enfants. Dans l'exploration d'une ostéoporose fracturaire d'un enfant handicapé, il nous paraît essentiel de dépister une carence calcique (mesure quantitative des apports quotidiens, calciurie), une carence en vitamine D (taux de vitamine D et PTH).

Tableau II

Valeurs normales de l'excrétion urinaire de calcium et de D-pyridinolines chez l'enfant en fonction de l'âge.

	Calcium/Créatinine sur une miction (mM/mM) (5 au 95 percentiles)	D-Pyridinolines/Créatinine sur une miction (nM/mM)
1-7 jours	0,14 à 0,59	<100
1-12 mois	0,09 à 2,2	<100
12-24 mois	0,07 à 1,5	<100
2-3 ans	0,06 à 1,4	<40
3-5 ans	0,05 à 1,1	<40
5-7 ans	0,04 à 0,8	<40
7-10 ans	0,04 à 0,7	<40
10-14 ans	0,04 à 0,7	<20
> 18 ans	0,04 à 0,7	<10

3.3. Quelles investigations pour quel enfant ?

Les fractures ou les douleurs doivent susciter une exploration de la densité osseuse et du métabolisme osseux afin de proposer le traitement adéquat : densitométrie, évaluation des apports calciques, caloriques et protidiques, taux de 25-OH vitamine D et PTH, calciurie et créatininurie sur une miction, voire D-pyridinolines.

En l'absence de retentissement clinique de l'ostéopénie, une déminéralisation majeure ou une chirurgie lourde programmée justifie l'analyse de la masse osseuse et des facteurs favorisants. Dans les autres cas, une évaluation et une correction des facteurs favorisants nous paraissent aujourd'hui suffisantes.

4. Traitement

La correction des facteurs favorisant l'ostéopénie est le premier objectif : 1 – adaptation des apports calciques (surtout alimentaires), caloriques, et protidiques ; 2 – vitamine D systématique ; 3 – traitement hormonal si besoin ; 4 – mise en charge quotidienne en maintenant la marche, la déambulation ou la verticalisation passive.

L'élévation des marqueurs de résorption osseuse suggère que, dans cette population, les molécules antirésorptives type bisphosphonates seraient le traitement de choix. Ils ont été utilisés chez les enfants avec ostéogénèse imparfaite sévère avec de très bons résultats. Chez l'enfant polyhandicapé, les études ont montré une augmentation significative de la densité osseuse après traitement par pamidronate, mais n'ont pas étudié l'impact sur les fractures. Dans notre expérience, le traitement par alendronate oral ou pamidronate IV est réservé aux enfants avec fractures ou douleurs. Avec une dose de $\approx 1,5$ mg/kg/trimestre (pamidronate) ou de 35 mg/semaine (alendronate) le nombre d'épisodes de fractures est passé de 1,5 à 0,34 (M6, n = 18), 0,32 (M12, n = 12) puis 0 fracture enfant¹.an⁻¹ (M18, n = 8). Sous traitement nous avons observé une diminution significative du score de douleur.

L'indication du traitement par bisphosphonates de ces enfants reste discutable. Faut-il traiter les enfants à très haut risque avant la survenue d'une fracture ? Faut-il standardiser ce traitement alors que si peu d'études apportent de bons niveaux de preuves ? Faut-il être curatif ou préventif ? Quelles molécules de bisphosphonates faut-il utiliser, combien de temps et à quelle dose ?

Références

Références bibliographiques complètes sur demande auprès de l'auteur.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Mucoviscidose, Minéralisation osseuse, Vitamine D, Biphosphonates

Minéralisation osseuse et mucoviscidose

Bone health in cystic fibrosis

I. Sermet-Gaudelus^{1*}, M. Castanet², J.-C. Souberbielle³, E. Mallet⁴, et le groupe de travail sur minéralisation osseuse et mucoviscidose de la fédération française des Centres de Ressource et de Compétence en Mucoviscidose*

¹ CRCM de Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

² Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

³ Service d'explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

⁴ Service de pédiatrie, hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen, France

L'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose entraîne l'apparition de complications peu décrites jusqu'alors. La déminéralisation osseuse est désormais reconnue comme une caractéristique de la maladie et ses complications sont devenues un véritable problème dans la prise en charge des patients.

1. Épidémiologie

Reconnu dès les années 1980, le déficit minéral osseux est bien décrit chez l'adulte atteint de mucoviscidose [1]. L'ensemble des études publiées porte sur une cohorte de plus de 1000 patients. D'après ces études, l'ostéopénie concerne jusqu'à 85 % des patients et l'ostéoporose entre 13 et 57 %. Ce déficit est accentué chez les patients les plus sévères. Ceux-ci peuvent présenter des fractures pathologiques du col du fémur et des tassements vertébraux. Dans la population pédiatrique, les résultats sont plus hétérogènes. Plusieurs études montrent que le déficit de minéralisation osseuse est présent dès l'enfance, avec un Z-score au niveau du rachis variant entre -1 et -1,8, et au niveau du fémur, entre -0,7 et -1,9 [2-4]. L'ostéopénie concerne 33 à 47% des enfants et l'ostéoporose 20 à 28 % d'entre eux. Ce déficit reste discuté chez les enfants prépubères. En effet, alors que certaines études rapportent des densités minérales osseuses normales dans cette population [5,6], ce déficit peut être présent chez des sujets en bon état nutritionnel [2]. Il est toutefois moins important chez les patients peu symptomatiques.

Membres du groupe de travail Minéralisation osseuse et mucoviscidose de la fédération des Centres de Ressource et de Compétence en Mucoviscidose :

Laurence Bassinet, Mireille Castanet, Catherine Cormier, Bernard Cortet, Martine Cohen-Solal, Gwenaëlle Dacremont, Christianne de Boeck, Isabelle Durieu, Dominique Eladari, Janine Fritsch, Michèle Garabédian, Jean Louis Ginies, Marcel Guillot, Dominique Grenet, Frédéric Huet, Muriel Laurans, Bernard LeLuyer, Guy-André Loeille, Eric Mallet, Claude Merlet, Virginie Montagne, Pierre Moulin, Raphaëlle Nove-Josserand, Jean Pierre Salles, Stéphanie Perez-Martin, Gabrielle Plannelles, Philippe Reix, Jean Charles Ruiz, Isabelle Sermet-Gaudelus, Jean Claude Souberbielle, Valérie Triolo, Carine Wouters.

* Auteur correspondant.
e-mail : isabelle.sermet@nck.aphp.fr

Des études longitudinales suggèrent que le déficit de minéralisation osseuse s'installe très précocement dès l'âge de 5 ans même chez des enfants porteurs d'une forme modérée avec une perte d'environ une déviation standard tous les 6 à 8 ans. L'intensité du déficit minéral osseux s'accroît pendant l'adolescence en raison d'un pic d'acquisition de la masse osseuse insuffisant [7]. À l'âge adulte, le déficit s'accroît et les patients perdent environ chaque année 2% de masse osseuse au col fémoral et 0,7 % au rachis [1]. L'ensemble de ces données suggère qu'il existe une maladie osseuse chez les sujets atteints de mucoviscidose qui se majore probablement aux alentours de la puberté et va ensuite croître avec l'âge de l'individu en fonction de multiples facteurs de risque.

2. Mécanismes

Les études d'anatomopathologie retrouvent une ostéopénie spongieuse et corticale résultant d'un double mécanisme [8]. Il existe en effet d'une part un ralentissement significatif de la vitesse d'ostéof ormation au niveau des unités de remodelage avec un taux d'apposition minérale osseuse et un périmètre de minéralisation osseuse significativement diminués. D'autre part, les patients les plus sévères présentent également une augmentation des surfaces de résorption avec excès du nombre des ostéoclastes. Aussi, le déficit de minéralisation osseuse est lié à la fois au découplage du remodelage osseux avec adynamie ostéoblastique et dans certains cas, à l'augmentation de la résorption osseuse. Ces anomalies histologiques ont été confirmées par des études biologiques montrant, en période d'exacerbation infectieuse, des taux élevés des marqueurs de résorption alors que les marqueurs de formation sont diminués.

3. Les facteurs de risque de cette déminéralisation osseuse sont multiples [1,8]

3.1. La dénutrition

Les patients dénutris sont significativement plus déminéralisés que les patients ayant un état nutritionnel normal. Des analyses de composition corporelle suggèrent plus précisément une corrélation entre la densité minérale osseuse et la masse maigre, même chez les sujets de poids normal. Le déficit en acides gras

serait également associé à une masse osseuse déficitaire basse chez les enfants.

3.2. Le retard pubertaire et l'hypogonadisme

Le retard pubertaire, défini par l'absence de caractères sexuels secondaires après l'âge de 13 ans chez la fille et de 15 ans chez le garçon, est fréquent au cours de la mucoviscidose et varie en fonction de l'état nutritionnel et de la sévérité de la maladie. Il est associé à un retard du pic de masse osseuse et possiblement à un pic de masse osseuse insuffisant. Chez l'homme adulte jeune, les taux de testostérone sont significativement plus bas et corrélés à la densité osseuse, ce qui suggère que l'hypogonadisme pourrait jouer un rôle dans le déficit de minéralisation osseuse des adultes.

3.3. L'infection pulmonaire chronique induit le découplage du remodelage osseux

L'infection pulmonaire favorise la synthèse en grande quantité de médiateurs de l'inflammation (comme le TNF- α , VEGF, IL-1, IL-6, et IL-11) dans les sécrétions bronchiques et la circulation sanguine, ce qui stimule la prolifération des précurseurs des ostéoclastes et la résorption ostéoclastique. Il a été montré une corrélation entre les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6), les marqueurs de résorption (déoxyypyridinoline et N tétlopeptide urinaire) et la densité minérale osseuse, et une relation inverse avec les marqueurs de formation (ostéocalcine). Ces anomalies ont tendance à se normaliser après cure intraveineuse d'antibiotiques.

Les corticoïdes, fréquemment prescrits à visée anti-inflammatoire dans la mucoviscidose, par voie inhalée ou orale, en traitements continus ou séquentiels, majorent également la résorption osseuse, ralentissent l'ostéo-formation et compromettent le pic de masse osseuse pubertaire.

Enfin, le niveau d'activité physique, diminué chez les patients insuffisants respiratoires, est très étroitement corrélé à la densité minérale osseuse (DMO) car il influence l'accrétion calcique et le maintien de la masse osseuse [8].

3.4. Le déficit en vitamines liposolubles D et K

Les taux de 25(OH)vitD sont la plupart du temps bas ou à la limite inférieure de la normale chez ces patients, en raison de la maldigestion pancréatique, mais aussi chez les patients les plus sévères, par le biais de la diminution de l'ensoleillement chez des patients sédentaires et du déficit en masse grasse chez les patients dénutris [9]. Le rôle du déficit en vitamine D dans la pathogénie de l'ostéopénie de la mucoviscidose n'est pas clairement élucidé car la plupart des études à large échantillon et comportant une analyse multivariée ne retrouvent pas de corrélation avec la densité osseuse.

La vitamine K semble jouer également un rôle dans l'ostéogénèse comme en témoignent les récentes données cliniques [10]. En effet, son déficit induirait un défaut de carboxylation de l'ostéocalcine et donc une diminution des marqueurs de formation osseuse. En revanche, ceci ne semble pas corrélé à une déminéralisation osseuse.

3.5. Existe-t-il un lien direct entre la déminéralisation osseuse des patients et le défaut de CFTR ?

La mise en évidence d'un défaut de minéralisation chez les animaux invalidés pour le gène *CFTR* suggère un rôle de CFTR dans la formation osseuse [11]. De plus, CFTR semble être présente dans

les ostéoblastes et ostéoclastes et son absence pourrait altérer directement ou indirectement l'homéostasie calcique.

L'hypothèse d'une relation directe entre l'absence ou la dysfonction de CFTR et l'anomalie du processus de minéralisation osseuse ne peut être définitivement conclue pour l'instant, faute de données fondamentales. En effet, si certains patients présentent une déminéralisation d'emblée en fonction de caractéristiques génétiques encore indéterminées, les conséquences de la maladie (dénutrition, sédentarité, inflammation, carence vitaminique et hormonale) en sont toutefois les principaux facteurs de risque.

4. Recommandations du groupe de travail pour la prévention et la prise en charge de la déminéralisation osseuse des patients atteints de mucoviscidose [8]

4.1. L'évaluation de la minéralisation osseuse

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) permet d'apprécier le déficit minéral osseux. Cependant, chez l'enfant, il est nécessaire d'ajuster les résultats bruts sur le stade pubertaire et l'âge statural ou encore mieux, sur l'âge osseux. En effet, chez les patients atteints de mucoviscidose, en raison du retard de croissance et de maturation osseuse, la DMO est artificiellement diminuée si elle ne tient pas compte de ce paramètre. Chez l'enfant, l'ostéodensitométrie est recommandée à partir de 8 ans tous les 2 ans si le Z-score est supérieur à -1, tous les ans si le Z-score est inférieur à -1. Le rachis lombaire sera évalué de préférence.

Chez l'adulte, l'examen est recommandé tous les 5 ans si le T-score est supérieur à -1, tous les 2 ans s'il est compris entre -1 et -2 ; tous les ans s'il est inférieur à -2. De plus, une radio du rachis sera effectuée en cas de diminution de taille.

4.2. Le bilan biologique « osseux »

Il est recommandé d'effectuer chez les patients annuellement un bilan biologique comportant :

– un **bilan phosphocalcique et vitaminique D**. Dans le sang : calcémie corrigée sur l'albumine et phosphorémie à jeun le matin, 25(OH)vit D, et 1,25(OH) $_2$ vitD, parathormone (PTH). On visera une concentration sérique de 25(OH)vitD entre 30 et 60 ng/ml (78 à 156 nmol/ml).

Dans les urines : calcium, créatinine, sodium en conditions standardisées sur la deuxième miction du matin, à jeun, après élimination des urines de la nuit. Ces dosages permettent de calculer le rapport Ca/Créat urinaire (normalement compris entre 0,1 et 0,5) et de repérer une hypercalciurie induite par une hypernatrurèse.

– un **dosage des marqueurs osseux**. Les marqueurs du remodelage osseux permettent de quantifier l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes. Chez le patient atteint de mucoviscidose, les marqueurs sériques sont préférables aux marqueurs urinaires qui sont exprimés par rapport à la créatininurie, ce qui les rend dépendant de la masse musculaire. Chez l'enfant, les valeurs de référence disponibles ne sont pas satisfaisantes en dehors de l'ostéocalcine et du CTX sérique.

4.3. Traitement

4.3.1. Recommandations hygiéno-diététiques

Une attention particulière doit être portée au maintien d'un poids idéal pour la taille supérieur à 85 %. Il est donc nécessaire de

contrôler le niveau d'apport protéique et calorique en fonction des recommandations pour l'âge et la maladie.

De plus, une activité physique (en charge à l'extérieur) est recommandée, à raison de 3/4 d'heure 3 fois par semaine au minimum.

Le traitement par corticoïdes, y compris inhalé, sera évité si c'est possible.

Un retard pubertaire patent (13 ans chez la fille, 15 ans chez le garçon) doit être l'indication d'une hormonothérapie substitutive.

4.3.2. Vitamine D

L'ergocalciférol (uvestérol) est recommandé à la posologie de 400-600 UI/j chez le nourrisson : 800 à 1200 UI/j et chez l'enfant de plus de 1 an vit D2 ou 50 000 UI 1 fois par mois, ou 100 000 UI de Vitamine D3 tous les trimestres.

En cas de taux sérique de 25(OH)vitD bas malgré ce traitement, il est conseillé d'augmenter cette posologie à 2000 unités quotidiennes et en cas d'échec, de donner un traitement de charge à base d'ergocalciférol 1 à 2 fois par semaine pendant 8 semaines à la posologie de 1000-5000 UI chez l'enfant de moins de 5 ans; 5000-12 000 UI chez l'enfant de plus de 5 ans, et chez l'adulte 50 000 UI sont en cours d'évaluation. D'autres approches sont discutées : plus fortes doses ou traitement plus prolongé (50 000 UI/j sur 30 jours), injection IM et surtout administration de composés plus polaires que l'ergocalciférol tels que le calcifediol ou le calcitriol afin de favoriser l'absorption intestinale.

4.3.3. Vitamine K

La substitution en vitamine K se justifie d'un point de vue théorique chez les patients atteints de mucoviscidose pour favoriser l'ostéogénèse. Une supplémentation de 0,5 mg/j ou 10 mg/semaine de vitamine K est conseillée de façon préventive. En contexte de déminéralisation, une supplémentation quotidienne de 2 mg/j est conseillée.

4.3.4. Les biphosphonates

Dans la mucoviscidose, l'indication des biphosphonates est très discutée compte tenu de l'absence de données histologiques claires d'hyper-résorption. Néanmoins, une étude récente montre qu'il existe en contexte de surinfection pulmonaire, un pourcentage anormalement élevé de précurseurs des ostéoclastes ainsi qu'une augmentation de leur capacité d'activation, ce qui inciterait à utiliser les biphosphonates dans le traitement des déminéralisations osseuses chez les patients [8].

L'expérience dans la mucoviscidose des traitements par inhibiteurs de la résorption osseuse par voie veineuse ou orale est encore limitée. Plusieurs études menées chez l'adulte montrent un gain significatif en comparaison à un groupe contrôle traité par calcium + vitamine D seuls. Cependant, les biphosphonates IV induisent des effets secondaires à type de douleur osseuse ou de syndrome grippal possiblement par libération en excès de TNF- α . Les biphosphonates oraux, à type d'etidronate ou alendronate sont également efficaces. Aussi, en pratique, les biphosphonates doivent être réservés aux adultes dont la déminéralisation osseuse est sévère, inférieure à -2,5 DS par rapport aux valeurs attendues, et qui n'a pas été améliorée par une prise en charge nutritionnelle et une supplémentation calcique et vitaminique D, en particulier lorsqu'il existe une pathologie fracturaire et/ou si l'indication d'une transplantation va impliquer une corticothérapie. Chez

l'enfant, compte tenu des incertitudes de l'effet du traitement au long cours sur le remodelage osseux, les biphosphonates doivent être réservés aux patients présentant une déminéralisation sévère et inscrits sur liste de transplantation.

4.3.5. Agents anaboliques

L'hormone de croissance est un agent anabolique favorisant la croissance et l'accroissement de la masse maigre. Les sujets traités par hormone de croissance augmentent également leur quantité minérale osseuse de façon significative et normalisent leur puberté, ce qui en fait un traitement possible dans les cas de déminéralisation osseuse. Les mécanismes évoqués pour expliquer son efficacité sont la diminution du catabolisme protéique, l'optimisation du pic de masse osseuse, et la diminution du taux des cytokines activant les ostéoclastes.

5. Conclusion

La déminéralisation osseuse est une des complications majeures altérant la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose. Des études récentes montrent son existence possible même chez les patients présentant une atteinte pulmonaire modérée. Ceci souligne donc la nécessité de la rechercher de façon systématique chez l'enfant atteint de mucoviscidose et de mettre en place une prise en charge préventive le cas échéant.

Références

1. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus conference report: guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocr Metabol* 2005;90:1888-96.
2. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, et al. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003;92:688-93.
3. Bianchi ML, Romano G, Saraifogor S, et al. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:388-96.
4. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, et al. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:951-7.
5. Kelly A, Schall JJ, Stallings VA, et al. Deficits in bone mineral contents in children and adolescents with cystic fibrosis are related to height deficits. *J Clin Densitom* 2008;11:581-9.
6. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, et al. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:146-54.
7. Bhudhikanok GS, Wang MC, Marcus R, et al. Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Pediatr* 1998;133:18-27.
8. Sermet-Gaudelus I, Nove-Josserand R, Loeille GA, et al. Recommandations pour la prise en charge de la déminéralisation osseuse dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatr* 2008;15:301-12.
9. Stephenson A, Brotherwood M, Robert R, et al. Cholecalciferol significantly increases 25-dihydroxyvitaminD concentrations in adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1307-11.
10. Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005;115:1325-31.
11. Haston CK, Li W, Li A, et al. Persistent osteopenia in adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:309-15.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Drépanocytose, Minéralisation osseuse, Vitamine D

Ostéopénie et déficit en vitamine D chez les enfants drépanocytaires

Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease

E. Chapelon, M. Garabédian, V. Brousse, J.-C. Souberbielle, J.-L. Bresson, M. de Montalembert*

Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker, 149 rue de Sévres, 75015 Paris, France

L'os est une cible majeure de la drépanocytose : enfants et adultes ont des complications aiguës, douloureuses et infectieuses, et des modifications osseuses chroniques. L'ostéopénie et l'ostéoporose touchent jusqu'à 82 % des adultes [1-4]. L'étiologie de ce défaut de minéralisation osseuse n'est pas identifiée. La prévalence de la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) n'a pas été clairement évaluée chez les enfants. Associé à l'anémie hémolytique et à l'état inflammatoire chronique, les enfants drépanocytaires ont un retard de maturation osseuse et sexuelle qui peut interférer avec la DMO. Nous avons réalisé cette étude pour déterminer la prévalence d'une DMO basse chez les enfants et adolescents drépanocytaires âgés entre 9 et 19 ans et pour chercher des associations possibles entre la DMO, la sévérité de la drépanocytose et les marqueurs du métabolisme osseux.

1. Patients et méthode

Cinquante-trois drépanocytaires vus pour leur suivi régulier à l'hôpital Necker ont été inclus entre janvier 2002 et février 2006. Douze ont été vus deux fois pendant cette période. Tous les examens de cette étude ont été réalisés en routine donc aucun consentement spécifique n'a été demandé.

Le nombre total de crises vaso-occlusives osseuses, d'hospitalisations et de transfusions dans les 3 ans précédant l'étude a été enregistré à partir des dossiers. Le jour de l'hôpital de jour, le poids et la taille ont été mesurés et comparés aux courbes de référence françaises. Le développement pubertaire a été déterminé par le stade de Tanner. Les enfants ayant un développement pubertaire de stade 1 ont été classés comme prépubères et ceux ayant un stade supérieur à 1 ont été classés comme pubères.

Une évaluation de leur apport calcique a été réalisée par une diététicienne grâce à un questionnaire de rappel des 24 heures. Le taux d'hémoglobine, de leucocytes, les marqueurs sériques et urinaires du métabolisme calcique (calcium, phosphore, protides, créatinine et ratio calciurie/créatinurie sur une miction) ont été dosés par des techniques standard (laboratoires biologiques de Necker).

* Auteur correspondant.
 e-mail : mariane.demontal@nck.aphp.fr

La 25-hydroxyvitamine D et l'ostéocalcine ont été mesurées par dosage radio-immunologique ; l'hormone parathyroïde par chimiluminescence ; l'IGF I par une technique automatisée ; le télopeptide C-terminal du collagène de type I (CTX), un marqueur de l'ostéorésorption, sur l'automate Elecsys. Un autre marqueur de l'ostéorésorption, la déoxyypyridinoline urinaire (DPD), a été mesuré jusqu'en avril 2005 par une technique maison (HPLC, hôpital Necker). La DMO a été déterminée par absorptiométrie biphotonique (Hologic QDR4500). Les valeurs de référence sont celles proposées par le constructeur : pour le rachis lombaire, l'origine des sujets contrôlés n'est pas spécifiée, probablement nord-américaine. Une DMO basse a été définie comme un Z-score inférieur à -1DS. Des analyses de régressions et des comparaisons (tests non paramétriques Mann-Whitney et Wilcoxon) ont été réalisées grâce au logiciel Stat View 5. Pour toutes les évaluations statistiques, la significativité a été définie par un $p < 0,05$. Les résultats ont été exprimés en moyenne +/- déviation standard.

2. Résultats

2.1. Description de la population

Cinquante-trois enfants (27 filles et 26 garçons) ont été inclus. La moyenne d'âge était de $12,8 \pm 2,44$ ans. Les enfants étaient originaires d'Afrique Noire ($n = 41, 77\%$), des Antilles ($n = 8$), d'Algérie ($n = 3$) et du Brésil ($n = 1$).

Leurs tailles et poids moyens étaient respectivement de $0,17 \pm 1,24$ et $-0,18 \pm 1,00$. Les garçons avaient une taille significativement plus basse que les filles ($p = 0,019$) mais aucune différence significative liée au sexe n'a été observée pour l'âge ($p = 0,338$), le poids ($p = 0,201$) ou le stade de Tanner ($p = 0,079$).

Les nombres de crises vaso-occlusives, d'hospitalisations et de transfusions dans les 3 années précédant l'étude étaient respectivement $0,89 \pm 2,2$, $0,79 \pm 2,5$ et $0,27 \pm 1,0$ par personne et par année. Ils n'étaient pas significativement associés au stade pubertaire ou au sexe.

L'hémoglobine moyenne était $7,8 \pm 1,5$ g/dl et le nombre de leucocytes de $9600 \pm 3000/\text{mm}^3$.

Les leucocytes étaient positivement associés au nombre d'hospitalisations ($p < 0,0001$) et négativement associés à l'hémoglobine ($p = 0,025$).

2.2. Les marqueurs osseux et métabolisme osseux

La calcémie ($2,42 \pm 0,1$ mmol/l ; 2,21-2,65), phosphorémie ($1,51 \pm 0,16$ mmol/l ; 1,03-1,96), créatininémie ($54,4 \pm 13$ micromol/l ; 24-81), et protidémie ($80,5 \pm 5,5$ g/l ; 67-93) étaient dans les normes pour l'âge.

En revanche, le rapport calciurie sur créatininurie était bas ($0,079 \pm 0,11$ mmol/mmol ; 0-0,474), ainsi que les taux de 25-hydroxyvitamine D ($9,9 \pm 8$ ng/ml ; 2,5-31), avec 76 % des patients ayant un déficit en vitamine D défini par des taux de vitamine D inférieurs à 12 ng/ml.

La majorité des PTH (73 %) était normale, mais 27 % des enfants avaient une PTH élevée (supérieure à 46 pg/ml). La PTH n'était associée à aucun des marqueurs du métabolisme calcique mesurés, ni à des marqueurs du métabolisme osseux, ni à la DMO. Mais la PTH était associée au sexe ($p = 0,014$), les filles ayant des taux plus élevés ($82,1 \pm 16,5$ pg/ml, $n = 23$) comparés aux garçons ($34,7 \pm 3,7$ pg/ml, $n = 19$).

L'IGF-1 n'a pu être mesurée que chez 7 garçons (134 ng/ml ; 35-329) : 5 valeurs étaient diminuées.

Les taux d'ostéocalcine étaient bas (46 % des enfants) ou normaux (44 %) pour l'âge. Les DPD urinaires mesurés pour 15 enfants étaient soit bas (9 enfants) soit normaux (6 enfants). De même, les CTX mesurés pour 8 autres enfants étaient diminués chez 6 enfants et élevés chez 2 enfants.

2.3. La densité minérale osseuse

Du fait de la large variation des âges (9-19 ans), nous avons analysé la DMO du rachis lombaire L1-L4 exprimée en Z-score pour le sexe et l'âge. La moyenne des Z-scores de DMO du rachis était basse chez les 41 patients (moyenne $-1,10 \pm 1,30$; entre $-3,90$ et $+1,80$). La DMO était inférieure à -1DS chez 67 % des filles et 45 % des garçons et inférieure à -2DS pour 28 % des filles et 10 % des garçons.

La DMO a varié en fonction du stade pubertaire avec une DMO significativement plus basse chez les filles avant la puberté comparée aux garçons ($-1,74 \pm 0,27$ versus $-0,53 \pm 0,31$) ($p = 0,017$), mais cette différence n'a pas été retrouvée après la puberté ($-1,14 \pm 0,41$ versus $-1,33 \pm 0,71$). Le suivi longitudinal de 12 patients pendant $1,9 \pm 0,6$ ans a montré des résultats similaires : la DMO décroît de façon significative chez les 6 garçons (moyenne d'âge $11,8 \pm 0,5$, dont 4 enfants prépubères) entre les 2 visites ($p = 0,028$) alors que les Z-scores de DMO chez les 6 filles (moyenne d'âge $12,3 \pm 1,2$ ans, incluant 3 enfants prépubères) étaient déjà bas à la première visite et ne diminuaient pas après.

Les DMO basses ne sont associées ni aux vitamines D basses, ni aux PTH élevées, ni aux ostéocalcines élevées.

La DMO basse n'était associée à l'anthropométrie ni chez les filles ni chez les garçons. Chez les filles, elle n'était pas non plus associée à la sévérité de la maladie, reflétée par le nombre de crises vaso-occlusives, d'hospitalisations, de transfusions et par les taux d'hémoglobine ou de leucocytes. En revanche, chez les garçons, la DMO rachidienne basse était significativement et paradoxalement associée à un nombre bas de crises vaso-occlusives et d'hospitalisations.

3. Discussion

Nos résultats montrent une prévalence élevée de la DMO basse chez les enfants et adolescents drépanocytaires. Ces résultats ont été retrouvés dans de précédentes publications chez les enfants [5-10] et les adultes [1-4] drépanocytaires.

Nous décrivons aussi une prévalence élevée de déficit en vitamine D chez ces patients. Ces taux bas n'ont pas d'impact significatif sur la calcémie ou le taux de PTH. Ce déficit a déjà été décrit chez les drépanocytaires, sans étiologie claire. Leur peau pigmentée diminue la synthèse cutanée de vitamine D mais des études décrivent aussi un déficit en vitamine D plus marqué chez les enfants drépanocytaires comparés aux enfants afro-américains en bonne santé.

Bien que ces patients aient fréquemment une DMO basse et un déficit en vitamine D, aucune association claire n'a pu être montrée entre la minéralisation osseuse et les marqueurs du statut en vitamine D (25-hydroxyvitamine D, PTH, calcémie et calciurie). La DMO basse n'a pu être attribuée à une augmentation de la résorption osseuse, les marqueurs spécifiques n'étant pas élevés.

La DMO basse semble plus probablement être due à une diminution de la formation osseuse, les taux d'ostéocalcine étant bas ou normaux. Mais les données de la littérature sur les marqueurs de l'ostéof ormation ne sont pas plus concluantes. L'analyse des taux circulants d'IGF-1 renforce cette hypothèse. En effet, plusieurs études décrivent des taux sériques d'IGF-1 bas chez les drépanocytaires et la DMO a été positivement associée à des concentrations sériques d'IGF-1 [6]. De fait, 5 des 7 dosages d'IGF-1 mesurés étaient bas.

Enfin, cette étude met en évidence l'influence du sexe et du statut pubertaire sur la minéralisation osseuse et le métabolisme calcique chez les enfants drépanocytaires : les Z-scores des DMO sont bas chez les filles avant et après la puberté, alors qu'ils diminuent secondairement après le début de la puberté chez les garçons. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude longitudinale des 12 enfants. De plus, la DMO n'est pas associée à la sévérité de la maladie chez les filles mais les garçons ayant une DMO basse semblent avoir une forme moins sévère de la maladie, basée sur le nombre d'hospitalisations et de crises vaso-occlusives. Enfin, une hyperparathyroïdie est retrouvée plus fréquemment chez les filles que les garçons (35 % versus 12 % chez les garçons). Ces différences de sexe n'ont pas été rapportées dans la littérature, seule une étude montre une relation inverse entre la minéralisation osseuse et les marqueurs de résorption osseuse chez les filles et non chez les garçons [7].

4. Conclusion

Notre étude confirme la diminution de la DMO chez les enfants et adolescents drépanocytaires et suggère des différences de sexe avec une aggravation pendant la puberté chez les garçons alors que la DMO est basse chez les filles dès la période prépubertaire. L'administration de bisphosphonates ne semble pas justifiée devant l'absence d'augmentation de la résorption osseuse et le probable défaut de formation osseuse. La supplémentation des enfants par vitamine D et calcium pourrait se discuter mais une telle supplémentation doit être utilisée avec précaution chez ces enfants dont le métabolisme osseux n'est pas clairement connu. Une activité sportive contrôlée doit être encouragée.

Références

1. Nelson DA, Rizvi S, Bhattacharyya T, et al. Trabecular and integral bone density in adults with sickle cell disease. *J Clin Densitom* 2003;6:125-9.
2. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2006;81:236-41.

3. Sadat-Ali M, Al Elq AH. Sickle cell anaemia: is it a cause for secondary osteoporosis? *West Afr J Med* 2007;26:134-7.
4. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, et al. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:666-72.
5. Brinker MR, Thomas KA, Meyers SJ, et al. Bone mineral density of the lumbar spine and proximal femur is decreased in children with sickle cell anemia. *Am J Orthop* 1998;27:43-9.
6. Soliman AT, Bererhi H, Darwish A, et al. Decreased bone mineral density in prepubertal children with sickle cell disease: correlation with growth parameters, degree of siderosis and secretion of growth factors. *J Trop Pediatr* 1998;44:194-8.
7. VanderJagt DJ, Bonnett C, Okolo SN, et al. Assessment of the bone status of Nigerian children and adolescents with sickle cell disease using calcaneal ultrasound and serum markers of bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 2002;71:133-40.
8. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:901-6.
9. Buisson AM, Kawchak DA, Schall JI, et al. Bone area and bone mineral content deficits in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2005;116:943-9.
10. Fung EB, Kawchak DA, Zemel BS, et al. Markers of bone turnover are associated with growth and development in young subjects with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:620-3.

REPRODUCTION INTERDITE

Reçu le : date
Accepté le : date
Disponible en ligne : date

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Ostéoporose, Cancer, Adolescent

Ostéoporose et cancers de l'enfant et de l'adolescent

Osteoporosis and cancer in children and adolescents

O. Oberlin*, L. Brugières

Département d'oncologie pédiatrique, Institut Gustave-Roussy, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France

Le taux de survie à long terme de patients traités pour un cancer dans l'enfance augmente constamment et la qualité de la vie de survivants devient donc une question essentielle. L'ostéopénie fréquemment rencontrée chez les adultes traités pour un cancer dans l'enfance montre la nécessité de prise en compte précoce de ce risque.

Au cours du développement de l'enfant, la masse osseuse s'acquiert à un rythme variable au cours du temps, avec 2 périodes d'accélération : la petite enfance (0-3 ans) et la période pubertaire (11-15 ans), atteignant un pic vers 20-25 ans. Le capital osseux de l'adulte est influencé, pendant sa formation, par des facteurs génétiques ainsi que des facteurs environnementaux nutritionnels ou hormonaux qui détermineront le développement du squelette et sa solidité. Les agents chimiques et physiques utilisés lors du traitement des cancers sont des toxiques, altérant le métabolisme cellulaire et la capacité des cellules malignes à se multiplier. Chez les sujets en croissance, les cellules normales sont en cours de division rapide et donc plus sensibles à la toxicité de molécules ou de radiations ionisantes que celles des adultes. Ceci explique pourquoi un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie reçu à la période d'acquisition de la masse osseuse peut entraîner un déficit en capital osseux avec toutes ses conséquences (fractures, douleurs osseuses).

Un risque d'ostéopénie après traitement d'un cancer dans l'enfance a été décrit dans plusieurs études récentes après de nombreuses tumeurs pédiatriques. Le mécanisme est multifactoriel, incluant à la fois des effets directs et indirects de la maladie et des traitements.

La littérature la plus ancienne et la plus importante concerne la diminution de densité minérale osseuse (DMO) des patients traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique chez lesquels il existe dès le diagnostic une diminution de la DMO et une réduction des facteurs de formation osseuse. L'ostéopénie est visible radiologiquement sous forme de bandes claires métaphysaires. Au cours du traitement, des fractures le plus souvent après des traumatismes minimes sont observées et des études rapportent des incidences de 2 à 6 fois supérieures à celle d'enfants non malades.

Le traitement de la maladie comprend plusieurs modalités thérapeutiques qui sont chacune un facteur de risque de diminution de la DMO (corticothérapie prolongée et à haute dose, méthotrexate)

et environ 50 % des enfants développent une ostéopénie pendant le traitement. Dans certaines études, l'irradiation crânienne et testiculaire longtemps utilisée a été identifiée comme facteur de risque de persistance de l'ostéopénie à long terme mais ceci n'est pas retrouvé dans d'autres études qui montrent que 10 ans après le diagnostic, l'ostéopénie s'est réparée.

Plus récemment, un risque d'ostéopénie après traitement des tumeurs solides de l'enfant a été décrit également. Par contre l'incidence de cette complication, ses facteurs de risque et son évolution à distance de la fin du traitement n'ont pas encore été établis avec précision.

1. Les facteurs de risque

1.1. La corticothérapie

Elle a de nombreux mécanismes directs et indirects d'action sur l'os : elle inhibe l'activité des ostéoblastes, elle active les ostéoclastes par la rupture d'équilibre entre l'ostéoprotégérine et le RANK ligand (*receptor activator of NFkappaB ligand*) et diminue la synthèse de la matrice osseuse. La corticothérapie interfère directement avec le métabolisme du calcium en diminuant son absorption digestive, en augmentant la calciurie par diminution de la réabsorption tubulaire du calcium. La diminution de la calcémie à son tour induit une augmentation de la sécrétion de PTH qui stimule les ostéoclastes augmentant encore la résorption osseuse. Elle a des effets indirects en diminuant la sécrétion d'hormones sexuelles et la réponse à l'hormone de croissance. De plus, la corticothérapie réduit la force musculaire donc le stress sur l'os, stimulus de la formation osseuse.

Les enfants et adolescents exposés à une corticothérapie à forte dose sont plus susceptibles que d'autres de développer une réduction de la DMO après le traitement. De plus, l'utilisation de la dexaméthasone, glucocorticoïde très puissant et ayant une activité thérapeutique plus importante que celle de la prédnisone, est associée à une incidence plus élevée d'ostéopénie et de fractures que cette dernière.

1.2. La chimiothérapie

Parmi les médicaments utilisés pour traiter les leucémies de l'enfant, le méthotrexate, même à petite dose est connu depuis longtemps pour entraîner des douleurs osseuses et des fractures en rapport avec une ostéopénie. La raréfaction de l'os trabéculaire est liée non seulement à la réduction

* Auteur correspondant.
e-mail : odile.oberlin@igr.fr

du nombre des ostéoblastes mais aussi à l'inhibition de leur activité fonctionnelle (réduction de la synthèse du collagène et des phosphatases alcalines, diminution de la réponse à la 1,25-dihydroxyvitamine D).

Le méthotrexate est aussi utilisé à hautes doses comme dans le traitement des ostéosarcomes et une étude des survivants d'un ostéosarcome a montré que, même 8 ans après le diagnostic, 21 % des patients avaient une ostéoporose et 44 % une ostéopénie.

Il existe peut-être un effet additif des corticostéroïdes et du méthotrexate utilisés dans les leucémies comme le montre le risque élevé d'ostéopénie des patients qui ont reçu soit plus de 50 g/m² de méthotrexate soit une dose totale de corticostéroïdes supérieure à 9 g/m²...

Les alkylants sont associés à un risque d'ostéopénie dont la physiopathologie est moins claire que celle du méthotrexate ou des corticostéroïdes mais qui est très probablement liée à l'insuffisance gonadique qu'ils induisent. Les œstrogènes stimulent les facteurs de croissance nécessaires à la formation osseuse comme le facteur de croissance à l'insuline. Les androgènes jouent un rôle sur la formation du périoste. Le risque d'hypogonadisme après traitement par alkylant dépend de la dose cumulative et du sexe. Les doses élevées d'alkylants telles que celles utilisées dans les conditionnements myéloablatifs sont associées à un risque d'insuffisance gonadique dans les 2 sexes qui augmente le risque de réduction de la DMO. Les alkylants donnés lors de chimiothérapie « conventionnelles » (sans greffe de cellules souches) entraînent un risque d'insuffisance gonadique plus important chez le garçon que chez la fille et ceci explique peut-être que le sexe masculin soit un facteur de risque d'ostéoporose retrouvé chez des sujets ayant été traités pour une leucémie aiguë ou un sarcome. Cependant, même les filles qui ont conservé des cycles apparemment normaux après une chimiothérapie conventionnelle ont un risque d'insuffisance ovarienne partielle qui se traduit sous forme d'un risque de ménopause précoce qui joue non seulement sur la fertilité mais aussi sur le risque d'ostéoporose. Certaines drogues (ifosfamide, cisplatine) données à doses élevées comportent un risque de tubulopathie pouvant aboutir à un syndrome de Fanconi avec ses anomalies métaboliques (hyperphosphaturie, hypercalciurie, acidose) et leurs conséquences osseuses.

1.3. La radiothérapie

Un os irradié est le site d'importants changements dégénératifs caractérisés par une diminution de la vascularisation et une raréfaction de la trame fibrillaire osseuse. L'ostéoradionécrose en est la complication la plus grave mais cet effet est local et non associé à une diminution systémique de la DMO.

Mais la radiothérapie peut aussi avoir un effet indirect sur la densité osseuse : la radiothérapie de l'axe hypothalamo-hypophysaire pour une tumeur intra-crânienne ou une tumeur de la zone ORL peut entraîner un déficit en hormone de croissance ou un hypogonadisme d'origine centrale tous deux associés à un risque de déficit de la DMO. Le rôle de l'IGF-1 sur la transformation de la vitamine D inactive en sa forme hydroxylée active est maintenant démontré.

De la même façon, l'irradiation directe des gonades (irradiation testiculaire dans certaines leucémies, irradiation du pelvis, de l'ensemble de l'abdomen ou de la région lombo-sacrée de la fille) peut entraîner un hypogonadisme primaire.

1.4. Les autres facteurs

La période de l'adolescence est un facteur supplémentaire de risque d'ostéoporose secondaire. L'hypothèse repose sur l'accélération de la formation de la masse osseuse définitive à cet âge et donc un impact plus important des traitements reçus à cette période par comparaison à un traitement donné à âge plus jeune ou plus tard.

L'alitement et la diminution de l'activité physique pendant et après la fin du traitement ont un effet délétère sur la DMO. Ce facteur est particulièrement important pour les enfants subissant des interventions chirurgicales orthopédiques nécessitant des immobilisations prolongées et parfois répétées.

Le rôle de l'état nutritionnel global sur la DMO est difficile à établir clairement mais les troubles nutritionnels pendant le traitement et la nécessité d'alimentation parentérale dans certaines situations entraînent des apports calciques et en vitamine D bas qui aggravent les troubles de la DMO.

Le déficit en DMO a aussi été retrouvé comme corrélé au déficit de poids des patients au moment des explorations ainsi qu'à la perte de poids entre le diagnostic et les explorations.

Des facteurs génétiques interviennent aussi et des polymorphismes de plusieurs gènes impliqués de façon directe ou indirecte dans la minéralisation ont été décrits (gènes des récepteurs de la vitamine D ou des récepteurs des glucocorticoïdes).

2. Le diagnostic d'ostéoporose

L'ostéoporose observée radiologiquement correspond à un déficit de la DMO d'environ 30 à 50 %. La méthode de mesure de référence de la DMO est l'absorptiométrie biphotonique à rayon X (DEXA) au niveau lombaire et du col fémoral. La DMO d'un sujet est comparée à la DMO d'une population moyenne d'adultes de même sexe et de même race. L'ostéopénie est définie comme un score T (nombre d'écarts types séparant le résultat de celui de la population moyenne) compris entre -1,0 et -2,5 et l'ostéoporose par un score T égal ou inférieur à -2,5. Ce score n'est pas extrapolable à l'enfant qui n'a pas encore atteint son capital osseux définitif et est remplacé par un score Z qui compare la DMO d'un enfant à celle d'une cohorte d'enfants du même âge et du même sexe même si ces normes de référence ont été établies sur des cohortes limitées de chaque tranche d'âge. Il n'y a pas de consensus sur les définitions d'ostéopénie et d'ostéoporose chez l'enfant mais certains proposent une définition de l'ostéopénie comme un score Z compris entre -1,0 et -2,0 et l'ostéoporose par un score Z égal ou inférieur à -2,0.

Malgré ces difficultés, il paraît important d'intégrer l'étude du métabolisme osseux dans les bilans endocriniens proposés aux patients ayant été traités pour un cancer pour reconnaître précocement l'ostéoporose induite par les traitements et permettre une prise en charge rapide et adaptée avant la survenue de ses complications.

3. Prévention et traitement

Afin de prévenir la diminution de la DMO, il importe de fournir un apport calcique correspondant à 100 % des quantités recommandées et un apport régulier en vitamine D (suppléments et sources alimentaires) pendant et après la fin du traitement. Il faut aussi détecter et corriger un trouble hormonal (hypogonadisme, déficit en hormone de croissance). L'exercice physique dans la mesure

du possible doit être encouragé dans le but de conserver le plus possible la force musculaire.

Le rôle des biphosphonates dans la prévention et le traitement de ces complications a fait l'objet de plusieurs études pilotes dans les leucémies et des essais randomisés devraient préciser leur rôle. Du fait de l'expérience encore limitée de l'utilisation de ces médicaments chez l'enfant, il paraît important de ne pas les

utiliser dans cette indication en dehors d'essais cliniques avant que leur efficacité et leur innocuité dans cette indication ne soient démontrées.

Références

Références bibliographiques complètes sur demande auprès de l'auteur.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Cardiopathies congénitales,
 Diagnostic prénatal, Fœtus

Le diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales

Prenatal diagnosis of congenital heart diseases

D. Bonnet

*Centre de référence malformations cardiaques congénitales complexes – M₃C, Université Paris-
 Descartes, hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France*

Le diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales a aujourd'hui plus de 25 ans. Nous tenterons ici d'en détailler les évolutions qui l'ont fait passer d'une méthode de dépistage à une médecine cardiaque fœtale. Diagnostiquer une cardiopathie congénitale chez le fœtus génère un florilège d'incertitudes que nous évoquerons ainsi que leurs solutions potentielles.

1. Organisation du diagnostic prénatal en France

Le diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales n'a pu se développer que grâce à la compétence acquise par les échographistes de première ligne qui examinent toutes les grossesses pour la morphologie fœtale au cours du 2^e trimestre. L'examen de la coupe 4-cavités et des gros vaisseaux de la base du cœur est une exigence en France. En cas d'anomalie constatée ou de difficulté à affirmer que l'anatomie cardiaque fœtale est normale, une expertise est faite par des échographistes référents dits de 2^e niveau. Si une cardiopathie est confirmée, une échocardiographie spécialisée (3^e niveau) est faite. Le diagnostic de la malformation confirmé, la prise en charge de la grossesse et du fœtus peut commencer. Le 4^e niveau est pluridisciplinaire : il s'agit de la prise en charge périnatale qui comprend obstétriciens, généticiens, cardiopédiatres, chirurgiens cardiaques, néonatalogistes et psychologues. Cette structure à étages intimement emboîtés a été très efficace puisque le taux de diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales atteint actuellement un peu plus de 50 % en Ile-de-France avec une détection nettement plus élevée pour les cardiopathies univentriculaires comme l'hypoplasie du cœur gauche (85 %) et proche de 75 % pour les malformations des gros vaisseaux dont la transposition des gros vaisseaux et la tétralogie de Fallot [1].

2. Conséquences épidémiologiques du diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales

La détection des cardiopathies irréparables a conduit à une diminution de leur prévalence néonatale. Il en est de même pour les cardiopathies associées à des anomalies chromosomiques ou à

des malformations extracardiaques graves [2]. Cependant depuis près de 15 ans, le taux d'interruption médicale de grossesse pour cardiopathie reste stable autour de 15 % des cas détectés ; il est même en cours de décroissance pour certaines malformations [1]. Les raisons en sont multiples : l'amélioration de la prise en charge périnatale avec le transfert in utero des cardiopathies graves du nouveau-né, l'augmentation de l'offre de soin pour les cardiopathies complexes et la meilleure prédiction du pronostic post-natal.

3. Buts actuels du diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales

Le temps du « dépistage » d'une anomalie ayant pour corollaire la discussion manichéenne de l'interruption ou de la poursuite de la grossesse est révolu même si le taux de détection n'est pas exhaustif. La cardiologie fœtale est une spécialité ayant des objectifs de soins : organisation de la prise en charge périnatale, décision thérapeutique pendant la vie fœtale, prévention des complications précoces et prise en charge pluridisciplinaire du fœtus et de sa famille.

La prévention des situations critiques néonatales a été montrée pour la transposition des gros vaisseaux et pour l'hypoplasie du cœur gauche, deux cardiopathies menaçant la vie dans les premières heures et pour lesquelles le diagnostic prénatal réduit la mortalité sous réserve que l'organisation de la naissance soit adéquate [3, 4]. Il a été en effet montré que le diagnostic prénatal de la transposition des gros vaisseaux amenait la mortalité préopératoire de 5-6 % à 0 %. L'évaluation prénatale des shunts physiologiques fœtaux que sont le foramen ovale et le canal artériel augmente la sensibilité de la détection des formes néonatales critiques [5]. Il en est de même pour la coarctation de l'aorte et les cardiopathies ducto-dépendantes telles que l'atrésie pulmonaire avec communication interventriculaire ou les formes sévères de tétralogie de Fallot [6]. L'intérêt du diagnostic fœtal de ces cardiopathies est que les manifestations cliniques surviennent le plus souvent quelques jours après la naissance lors de la fermeture du canal artériel alors que les nouveau-nés sont sortis de maternité. Leur diagnostic prénatal permet d'éviter que le diagnostic soit fait dans des circonstances de péril vital pour l'enfant et d'anticiper les actions thérapeutiques. L'offre de soin s'est améliorée en qualité avec une forte réduction de

* Auteur correspondant.
 e-mail : damien.bonnet@nck.aphp.fr

la mortalité chirurgicale pour les cardiopathies complexes et des perfectionnements techniques récents pour le traitement de cardiopathies univentriculaires. La prédiction du pronostic par l'analyse détaillée de l'anatomie cardiaque fœtale a précisé les indications d'interruption de grossesse et les possibilités de réparation de la malformation dans les différentes formes de tétralogie de Fallot [6]. Cette notion nouvelle est cruciale puisqu'elle consiste non plus à identifier une malformation et à informer la famille dans un cadre générique, mais à personnaliser l'information pronostique comme cela est fait après la naissance. Cette direction est bien sûr prise pour de nombreuses malformations cardiaques.

4. Les incertitudes persistantes

La décision de rechercher une anomalie chromosomique ou cytogénétique associée à la cardiopathie détectée peut être résolue simplement en proposant une amniocentèse dans tous les cas. Cependant, certaines cardiopathies ne sont pas associées à une quelconque aneuploidie (transposition des gros vaisseaux) et certains centres ne proposent pas de caryotype dans ce cas. À l'inverse, le caryotype standard peut être normal alors qu'il existe une anomalie cytogénétique telle qu'une délétion du chromosome 22 dans les cardiopathies conotruncales [7]. Faire un diagnostic précis permet de prescrire spécifiquement cette recherche. Deux problèmes se posent tout de même : le risque de la procédure elle-même si le diagnostic est fait au 3^e trimestre et les incertitudes statistiques sur le développement intellectuel des enfants ayant une délétion du chromosome 22q11. La recherche d'anomalies extracardiaques est indispensable pour l'identification de cardiopathies syndromiques et pour cibler un diagnostic génétique éventuel. Si leur détection est cruciale pour la prise en charge périnatale, des anomalies mineures sans conséquences cliniques peuvent générer une inquiétude telle que la décision d'interrompre la grossesse serait prise sur une suspicion de syndrome polymalformatif non étiqueté plutôt que sur des arguments objectifs. Dans la tétralogie de Fallot, les anomalies extracardiaques sont retrouvées dans près de 50 % des cas mais elles sont cliniquement pertinentes uniquement en cas d'anomalies chromosomiques associées ou bien quand elles ont une gravité intrinsèque comme la hernie de coupole diaphragmatique. Enfin, l'absence d'anomalies chromosomiques ou de malformations extracardiaques n'exclut pas le diagnostic de syndrome grave. Ceci est sous-tendu par la très grande hétérogénéité génétique de toutes les formes de cardiopathies congénitales. Sur ce thème, un certain nombre de progrès ont été faits grâce aux corrélations phénotype-génotype qui orientent dans certains cas plus directement vers l'une ou l'autre des causes connues pour une cardiopathie donnée [8].

La seconde incertitude est liée à l'évolutivité fœtale des cardiopathies dites de débit. Deux exemples nourrissent régulièrement ce sujet. Le premier concerne les asymétries ventriculaires aux dépens des cavités gauches qui prédisent la survenue d'une coarctation néonatale. Malgré de nombreux efforts, la fréquence des faux positifs reste élevée et génère une inquiétude injustifiée a posteriori pour les parents ainsi qu'un surcoût médical lié au transfert in utero de ces fœtus et à leur hospitalisation néonatale jusqu'à la fermeture du canal artériel. À l'inverse, ces asymétries ventriculaires peuvent se majorer au cours de la grossesse et conduire à une forme « poupée » d'hypoplasie de cœur gauche au cours du

3^e trimestre. Dans ces situations, le pronostic change radicalement puisque si la coarctation est une cardiopathie réparable, l'hypoplasie du cœur gauche ne l'est pas et les décisions thérapeutiques pré- ou postnatales deviennent complexes [9]. Enfin, les coarctations néonatales peuvent être isolées ou associées à d'autres lésions obstructives du cœur gauche (rétrécissement mitral, bicuspidie aortique ou sténose sous aortique) qui sont évolutives après la naissance et de pronostic parfois incertain. Les « petits ventricules droits » fœtaux associés aux obstacles valvulaires pulmonaires posent des problèmes superposables. Ces deux exemples montrent que le diagnostic prénatal de ces cardiopathies requiert des examens séquentiels et une information retenue et loyale sur le pronostic néonatal.

C'est dans ce groupe de cardiopathies évolutives que se sont développées des techniques de cathétérisme cardiaque interventionnel. En effet, l'objectif de ces traitements est de lever l'obstruction à l'éjection gauche ou droite pour préserver la croissance fœtale du ventricule sous-jacent et éviter ainsi qu'une cardiopathie considérée comme réparable au 2^e trimestre ne le soit plus quelques semaines plus tard ou à la naissance. Quelques équipes ont proposé de dilater la valve aortique ou la valve pulmonaire chez ces fœtus avec aujourd'hui des résultats encore insuffisants mais des perspectives séduisantes qui feront possiblement de ces méthodes une solution alternative thérapeutique [10].

5. Conclusion

Le diagnostic prénatal des cardiopathies congénitales n'est plus limité à la description de l'anatomie échographique des malformations. Nous sommes à l'ère de la cardiologie fœtale à même de manipuler des informations d'imagerie, de physiologie et des méthodes thérapeutiques dont l'arsenal s'étend dans le but d'améliorer le pronostic individuel et les conséquences familiales du dépistage. Le lot d'incertitudes qui persiste est certainement le moteur du progrès à venir plutôt que le frein au développement de cette spécialité.

Références

1. Khoshnood B, de Vigan C, Vodovar V, et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based study. *Pediatrics* 2005;111:95-101.
2. Tennstedt C, Chaoui R, Korner H, et al. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart* 1999;82:34-9.
3. Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916-8.
4. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, et al. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001;103:1269-73.
5. Jouannic JM, Gavard L, Fermont L, et al. Sensitivity and specificity of prenatal features of physiological shunts to predict neonatal clinical status in transposition of the great arteries. *Circulation* 2004;110:1743-6.
6. Kagueidou F, Fermont L, Boudjemline Y, et al. Foetal echocardiographic assessment of tetralogy of Fallot and post-natal outcome. *Eur Heart J* 2008;29:1432-8.

7. Tometzki AJ, Suda K, Kohl T, et al. Accuracy of prenatal echocardiographic diagnosis and prognosis of fetuses with conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1696-701.
8. Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol* 2000;9:303-15.
9. Makikallio K, McElhinney DB, Levine JC, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation* 2006;113:1401-5.
10. Pavlovic M, Acharya G, Huhta JC. Controversies of fetal cardiac intervention. *Early Hum Dev* 2008;84:149-53.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Cardiopathies congénitales,
Diagnostic prénatal

Gestion obstétricale des cardiopathies fœtales

Obstetrical management of congenital heart disease

C. Vayssière

Hôpital Paule de Viguier, CHU Toulouse, 330, avenue de Grande-Bretagne,
31059 Toulouse, France

Les cardiopathies sont les malformations congénitales les plus fréquentes et concernent près de 1 % des naissances [1]. Elles représentent une cause majeure de mortalité et de morbidité périnatale [2]. Les progrès dans le dépistage prénatal et dans la prise en charge médico-chirurgicale ont permis une augmentation conséquente du diagnostic des cardiopathies au cours de la grossesse et une réduction de la mortalité néonatale liée aux cardiopathies congénitales (CC) [3]. Les cardiopathies sont, parmi les malformations fœtales, celles où le travail en commun entre obstétricien et spécialiste d'organe (cardiopédiatre) est probablement le plus évident et le plus abouti. Nous discuterons dans cet article de la place de l'obstétricien pour tenter d'optimiser le diagnostic des CC en anténatal, pour assurer le suivi de ces patientes et pour organiser l'accouchement. Nous parlerons des particularités de prise en charge des grossesses gémeillaires.

1. Le dépistage des anomalies congénitales

En cas d'antécédent de CC dans la fratrie, il est recommandé de ne pas hésiter à proposer une échographie par un cardiopédiatre du fait du risque de récurrence, aux alentours de 8 %. Suite à un premier cas, cette recommandation a souvent été donnée à la patiente et une échocardiographie déjà programmée.

L'échographie du 1^{er} trimestre (entre 11 et 14 semaines d'aménorrhées (SA)) occupe une place grandissante pour le dépistage des CC. La clarté nucale, lorsqu'elle est mesurée au-delà des 95-99^{es} percentiles, est associée à un risque augmenté de malformation cardiaque [4]. Dans l'étude américaine de Simpson et al., pour 100 patientes référées au cardiopédiatre avec une clarté nucale au-delà du 99^e percentile, 3 avaient une malformation cardiaque majeure, Likelihood ratio 22,5 (11,4-45,5). Du fait de l'amélioration de la performance des échographes, de nombreux auteurs encouragent un diagnostic au 1^{er} trimestre des CC [5]. Il faut rester encore prudent sur cette pratique, car le bénéfice pour les patientes reste à évaluer. Il semble souvent difficile d'avoir un diagnostic précis et donc un pronostic aussi tôt. De plus, cela pose d'autres problèmes comme la tentation de l'IVG ou de l'IMG précoce ainsi que la difficulté d'une fœtopathologie, en fin de 1^{er} trimestre-début du 2^e trimestre, qui reste toujours indispensable.

Les échographies du 2^e et 3^e trimestre (vers 22 et 32 SA) nécessitent la visualisation du cœur avec la recherche de la coupe 4 cavités et du croisement des gros vaisseaux (coupe des 3 vaisseaux et/ou coupe du canal artériel). Elle se doit d'être exhaustive avec la réalisation de la biométrie et d'une morphologie fœtale complète.

En cas de doute, la patiente sera référée au cardiopédiatre pour une échographie spécialisée.

2. Quelle prise en charge proposer en cas de diagnostic de CC ?

En cas de suspicion de CC, il est indispensable de rechercher d'autres malformations à l'échographie. Certaines CC peuvent aussi être évocatrices de syndromes : syndrome de CHAR en cas de dysmorphie, syndrome coeur-main en cas d'anomalies des extrémités, syndrome d'Ellis-van Creveld en cas de canal atrio-ventriculaire par exemple. On s'attachera également à rechercher un retard de croissance intra-utérin qui accompagne certaines cardiopathies et qui nécessitera un suivi spécifique. Après un diagnostic de CC, il convient de confier la patiente au cardiopédiatre. On se gardera d'avancer un diagnostic précis et plus encore un pronostic : cela revient au cardiopédiatre. En effet, une inquiétude majeure pourrait être induite par une première information avant la consultation du cardiopédiatre et conduire de façon illégitime (faux positif ou cardiopathie curable) à une demande d'IMG précipitée. Le cardiopédiatre, lors de sa consultation, portera le plus souvent un diagnostic et pourra donner un pronostic. Une présentation du dossier se fera alors en réunion de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) pour discuter du diagnostic, du pronostic, de la nécessité d'un prélèvement pour caryotype et, en cas de pathologie cono-troncale, de la recherche de délétion 22 q11 (syndrome de Di-Georges). Globalement, le risque d'anomalie du caryotype, toutes CC confondues, est proche de 10 %. Un suivi psychologique est raisonnablement proposé à la patiente. Finalement, il sera discuté, lors de la réunion, s'il s'agit d'une CC d'une particulière gravité pouvant relever d'une interruption médicale de grossesse (IMG). Pour une même CC grave, les couples vont réagir différemment et demander ou non une IMG ; en effet, cette demande dépendra du contexte, de l'histoire de la patiente, de ses antécédents et de sa religion notamment.

Quand une décision d'IMG est prise, l'organisation de celle-ci ne présente pas de spécificité par rapport aux IMG pour d'autres indi-

* Auteur correspondant.
e-mail : vayssiere.c@chu-toulouse.fr

cations en dehors de la nécessité pour certaines pathologies d'un accouchement en maternité de type III avec un cardiopédiatre disponible à tout moment. Le foeticide est requis avant l'accouchement, si l'âge gestationnel est supérieur à 22-SA, sauf en cas de pathologie cardiaque dont il est jugé qu'elle est associée au décès dès la naissance. Il pourra aussi être discuté un accompagnement du nouveau-né vers le décès en post-natal immédiat. Cette alternative est envisageable pour des CC dont l'issue est le décès à court terme après la naissance. L'accompagnement nécessite des équipes rodées à cette pratique et reste aujourd'hui encore peu pratiqué en France. Il pourrait se développer dans les années à venir.

3. Organiser l'accouchement

Le lieu d'accouchement, la méthode et la voie d'accouchement sont très importants à discuter dans le cadre des CC.

L'accouchement en maternité de type III avec cardiopédiatre disponible à tout moment est requis pour les CC qui nécessitent un soin urgent à la naissance, et fortement conseillé pour celles nécessitant une prise en charge dans les jours qui suivent la naissance. Dans la première situation (transposition des gros vaisseaux (TGV), hypoplasie du cœur gauche ou retour veineux anormal), le bénéfice en termes de morbi-mortalité de cette médicalisation de l'accouchement est prouvé pour la TGV (atrioseptostomie de Rashkind) et l'hypoplasie du cœur gauche [6, 7]. Dans la situation d'une prise en charge cardiopédiatrique repoussée à quelques jours, il nous semble exister aussi un bénéfice qui est cette fois plus psychologique puisque cela permet d'éviter la séparation mère-enfant dans les jours qui suivent la naissance ; le rapprochement mère-enfant ne peut être assuré rapidement dans de nombreuses structures ce qui peut être déchirant pour ces mères angoissées. Pour certaines pathologies, en particulier ducto-dépendantes, la gestion peut se faire à la naissance par des néonatalogistes compétents dans un niveau III ou IIB, sans cardiopédiatre à proximité.

En cas de TGV, il est généralement choisi de programmer la naissance pour des soucis d'organisation et de mobilisation des compétences. Il s'agit plus d'un déclenchement que d'une césarienne dont l'indication reste obstétricale. On distingue deux types de déclenchement, le déclenchement sur col mûr et le déclenchement sur col immature qui nécessite une maturation cervicale initiale par prostaglandine. Dans le premier cas (le moins fréquent), le moment de l'accouchement est plus prévisible puisque la durée du travail est théoriquement proche de celui d'un travail spontané. En revanche, dans le cas du déclenchement sur col immature, il est souvent difficile de prévoir le moment d'accouchement, car cela peut aller de quelques heures à 48 heures voir plus.

Si la CC nécessite une programmation de l'accouchement, du fait de la nécessité d'une prise en charge immédiate par le cardiopédiatre à la naissance (cf. ci-dessus), il pourrait être tentant d'envisager de provoquer l'accouchement assez tôt pour éviter une mise en travail spontanée. Il est généralement déconseillé d'ajouter les risques de la prématurité (accouchement avant 37 SA) à ceux de la CC. Les seules situations où un déclenchement avant 37 SA pourrait se discuter sont celles où la patiente a déjà eu un accouchement prématuré, ce qui augmente de façon sensible le risque d'être confronté à nouveau à une mise en travail prématurée.

Dans une situation d'anasarque secondaire à une cardiopathie, la prise en charge est plus difficile. Il s'agit d'un symptôme qui aggrave le pronostic de la cardiopathie. Il est souvent conseillé

de ponctionner juste avant la naissance en cas d'anasarque volumineux pour rendre la réanimation post-natale immédiate moins critique. Il ne doit théoriquement pas inciter à induire un accouchement trop prématuré, car cela pourrait aggraver l'état respiratoire initial ; cependant, un juste milieu sera souvent trouvé (accouchement entre 35 et 37 SA) car la survenue d'un anasarque correspond à la décompensation cardiaque d'une cardiopathie.

4. Particularités des grossesses gémellaires

Le risque d'avoir au moins un enfant porteur d'une CC est augmenté en cas de grossesse gémellaire par rapport à une grossesse unique. Aussi, il a été montré que le risque de CC pour un fœtus donné était augmenté en cas de grossesse monochoriale, de l'ordre de 7 % d'avoir au moins un jumeau atteint [8], pouvant rendre facile l'indication d'une échocardiographie dans cette forme anatomique de gémellité.

En cas de grossesse gémellaire monochoriale, une hyperclarté nucale est un marqueur de risque de survenue d'un syndrome transfuseur-transfusé (STT) [9].

Face à une CC, une amniocentèse est généralement proposée à la patiente. En cas de grossesse gémellaire, la décision de prélever une seule cavité amniotique ou les 2 se pose. Le risque d'un double prélèvement a été montré sans surprise comme supérieur au risque d'un prélèvement unique, proche de 2 % [10]. Il peut être ainsi licite d'envisager un prélèvement unique. On tiendra aussi compte du fait que le caryotype des 2 jumeaux est identique en cas de grossesse monochoriale, en dehors des exceptionnelles grossesses gémellaires monochoriales hétérocaryotes.

La gestion d'une CC d'une particulière gravité avec demande d'IMG pose plusieurs problèmes spécifiques dans le cas d'une grossesse gémellaire. Le premier est que le foeticide sélectif ne peut être envisagé que pour une grossesse bichoriale, car sa réalisation dans le cadre d'une grossesse gémellaire monochoriale provoquerait quasi systématiquement le décès des 2 jumeaux du fait de la présence d'anastomoses placentaires entre les 2 circulations fœtales. La réalisation d'un foeticide sélectif au cours d'une grossesse gémellaire bichoriale est un geste présentant un risque de perte de l'ensemble de la grossesse de 5 à 10 %. Comme la demande d'IMG en cas de CC majeure se présente souvent alors que le deuxième trimestre est bien avancé, il est souvent choisi de réaliser l'interruption sélective aux alentours de 33-34 SA pour éviter d'exposer la patiente au risque de fausse couche tardive ou de grande prématurité.

En cas de STT, les CC sont plus fréquentes pour le jumeau receveur et assez spécifiques. Il est retrouvé en particulier des anomalies à type de cardiomyopathie, d'hypertrophie ventriculaire, de régurgitation tricuspéenne ou de sténose de la valve pulmonaire [8]. Aujourd'hui, une nouvelle thérapeutique est disponible améliorant la morbi-mortalité de cette pathologie, le laser. Une partie des anomalies cardiaques sont réversibles après traitement par laser. Cette technique consiste en la coagulation in utero, par voie fœtoscopique, des anastomoses responsables du syndrome.

5. Conclusion

L'amélioration du pronostic des enfants atteints de CC est prouvée pour certaines pathologies et a été favorisée par l'amélioration du diagnostic échographique et par une meilleure organisation des soins néonataux. La collaboration fructueuse entre obstétriciens

et cardiopédiatres et la programmation de l'accouchement en maternité de type III des nouveau-nés avec CC nécessitant une prise en charge immédiate à la naissance, sont des éléments clefs des progrès accomplis. L'enquête de cohorte en population « EPICARD », incluant les enfants porteurs de cardiopathies congénitales sévères de la région parisienne, réalisée durant 2 ans (2005-2007) par l'INSERM U149, devrait prochainement permettre de mieux identifier les facteurs permettant une prise en charge optimale des CC et une réduction de morbi-mortalité.

Références

1. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995;16:155-65.
2. Lee K, Khoshnood B, Chen L, et al. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet Gynecol* 2001;98:620-7.
3. Khoshnood B, de Vigan C, Vodovar V, et al. Evolution du diagnostic prénatal, des interruptions de grossesse et de la mortalité périnatale des enfants avec cardiopathie congénitale : Evaluation en population générale à Paris entre 1983 et 2000. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:455-64.
4. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007;109:376-83.
5. Johnson B, Simpson LL. Screening for congenital heart disease: a move toward earlier echocardiography. *Am J Perinatol* 2007;24:449-56.
6. Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916-8.
7. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, et al. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001;103:1269-73.
8. Manning N. The influence of twinning on cardiac development. *Early Hum Dev* 2008;84:173-9.
9. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:527-32.
10. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, et al. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009;Jan 9 [Epub ahead of print].

REPRODUCTION INTERDITE



Prise en charge du nouveau-né cardiaque

Management of the neonate with congenital heart disease

V. Gournay*, B. Romefort, P.-E. Seguela

Service de cardiologie pédiatrique, Hôpital de la Mère et de l'Enfant, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex, France

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Nouveau-né, Cardiopathie congénitale, Diagnostic prénatal

Le diagnostic anténatal des cardiopathies permet une prise en charge précoce qui diminue de façon significative la mortalité et la morbidité préopératoire [1]. Cependant, malgré des progrès constants, 50 % seulement des cardiopathies congénitales sont dépistées avant la naissance [2]. Environ la moitié des cardiopathies non diagnostiquées en anténatal se révèlent dans la période postnatale immédiate par des symptômes dont la gravité est illustrée par le fait que 50 % de tous les décès liés à une cardiopathie congénitale se produisent pendant le premier mois de vie [3]. Ces symptômes mettent donc en péril la vie de l'enfant à court terme et nécessitent une prise en charge et une stabilisation urgentes. Les cardiopathies à révélation néonatale sont principalement les obstacles droits et gauches sévères du fait de leur caractère ducto-dépendant, la transposition des gros vaisseaux, le retour veineux pulmonaire anormal total, et plus rarement le bloc auriculo-ventriculaire congénital.

1. Diagnostic postnatal d'une cardiopathie

Les principaux signes cliniques faisant suspecter une cardiopathie chez un nouveau-né sont une cyanose, un collapsus, ou une insuffisance cardiaque congestive.

La cyanose néonatale peut être liée à une cardiopathie, une hypertension artérielle pulmonaire néonatale, ou une atteinte pulmonaire parenchymateuse. La présence d'un souffle cardiaque, l'absence de signes de détresse respiratoire, le caractère réfractaire à un test d'hyperoxie, et des poumons normaux voire clairs à la radiographie thoracique, sont autant d'arguments orientant vers une cardiopathie cyanogène. La plus fréquente en période néonatale est la transposition des gros vaisseaux, suivie des cardiopathies obstructives du cœur droit. Enfin, le retour veineux pulmonaire anormal total bloqué est une cardiopathie cyanogène à révélation néonatale rare, mais redoutée des néonatalogues du fait de son risque évolutif vers une dégradation hémodynamique rapide et inéluctable en l'absence de correction chirurgicale immédiate. Le diagnostic différentiel entre cardiopathie cyanogène et hypertension artérielle pulmonaire néonatale peut parfois être difficile en pratique clinique. Un bon élément d'orientation est la présence d'une cyanose différentielle, objectivée par une différence de plus de 10 points lors de la mesure simultanée des saturations dans les territoires sus- et sous-ductaux.

Le collapsus néonatal lié à un bas débit systémique a de grandes similitudes cliniques avec un choc septique. La fréquence de ce dernier a considérablement diminué au cours de la dernière décennie grâce à la mise en place du dépistage systématique du streptocoque B en fin de grossesse conduisant à une antibio prophylaxie perpartum, si bien que le diagnostic de cardiopathie obstructive du cœur gauche doit être évoqué devant tout collapsus néonatal, avec le même degré de probabilité qu'un sepsis grave. Les signes communs aux deux étiologies sont une mauvaise perfusion périphérique (allongement du temps de recoloration), une tachycardie, des pouls mal perçus, une hypotension et une oligurie. Les éléments cliniques permettant de les différencier sont une asymétrie des pouls (évoquant une coarctation), un souffle (souvent de faible intensité en raison du bas débit), et surtout une hépatomégalie qui est généralement beaucoup plus volumineuse en cas de cardiopathie qu'en cas de sepsis. Le meilleur indicateur reste néanmoins la présence d'une cardiomégalie radiologique. En cas de doute chez un nouveau-né ne répondant pas aux mesures habituellement entreprises en cas de sepsis (remplissage, antibiothérapie), une perfusion de prostaglandines doit être débutée sans attendre l'échocardiographie car la fermeture ductale complète peut mettre en péril à court terme la survie de l'enfant en cas d'obstacle gauche. Par ailleurs, une erreur grave serait de méconnaître une tachycardie supraventriculaire devant un collapsus néonatal, et la réalisation d'un électrocardiogramme doit être systématique dans cette situation, surtout si la fréquence cardiaque dépasse 200/min.

L'insuffisance cardiaque congestive secondaire à une augmentation du débit sanguin pulmonaire est la présentation classique du shunt gauche-droite : communication interventriculaire, canal atrio-ventriculaire, canal artériel. Typiquement, les signes cliniques (tachypnée, difficultés d'alimentation, stagnation pondérale, hépatomégalie, souffle) n'apparaissent qu'à la fin du premier mois de vie lors de la baisse des résistances vasculaires pulmonaires. Néanmoins, en cas de très large shunt, de fuite auriculo-ventriculaire associée (canal atrio-ventriculaire), ou sur un terrain particulier (prématurité), les symptômes peuvent être présents dès les premiers jours de vie.

La réalisation d'une mesure de saturation par oxymétrie de pouls systématique avant la sortie de la maternité a été proposée comme méthode de dépistage des cardiopathies [4, 5]. Chez le nouveau-né normal, la saturation monte progressivement à la valeur normale de 95 % pendant les deux premières heures de

* Auteur correspondant.
e-mail : veronique.gournay@chu-nantes.fr

vie. Le dépistage par mesure de saturation, pratiqué au-delà de cette période d'adaptation et dans le territoire sous-ductal, est extrêmement spécifique (99 %), et nettement plus sensible que le simple examen clinique (72 % versus 58 %). Il permet de détecter bien sûr les cardiopathies cyanogènes, mais également les coarctations (saturation sous-ductale discrètement abaissée) et même certains shunts gauche-droite qui deviennent bidirectionnels par intermittence du fait des résistances pulmonaires encore élevées.

2. Diagnostic anténatal

Les avancées récentes du dépistage anténatal permettent de diagnostiquer environ 50 % des cardiopathies. Ce diagnostic est exact dans plus de 90 % des cas [6]. Idéalement, un diagnostic anténatal doit permettre d'optimiser l'hémodynamique du nouveau-né avant la chirurgie. Pour atteindre cet objectif, il est essentiel d'établir une bonne coordination entre les obstétriciens, les néonatalogues, les cardiopédiatres et les chirurgiens pour planifier le lieu d'accouchement, prévoir la physiologie de l'adaptation postnatale et la prise en charge qui en découle. Dans le cas des cardiopathies obstructives ducto-dépendantes, les signes de mauvaise tolérance surviennent lors de la fermeture ductale qui se produit avec un délai de 1 et 4 jours après la naissance. Chez ces nouveau-nés, la nécessité de gestes de réanimation en salle de naissance n'est donc pas plus fréquente que chez le nouveau-né sans cardiopathie. En revanche, certaines cardiopathies peuvent être mal tolérées dès la naissance et nécessiter une intervention urgente : il s'agit de la transposition des gros vaisseaux, du retour veineux pulmonaire anormal total et du bloc auriculo-ventriculaire complet.

La transposition des gros vaisseaux sans CIV associée peut être très mal tolérée dès les premières minutes de vie extra-utérine en raison d'une communication interauriculaire trop petite, empêchant le shunt croisé entre les circulations pulmonaire et systémique indispensable à la survie de l'enfant. Les prostaglandines sont alors inefficaces et le seul geste salvateur est la réalisation d'une atrioseptostomie de Rashkind. Il est très difficile voire impossible de juger en anténatal du caractère potentiellement restrictif de la communication interauriculaire. Bien que cette mauvaise tolérance précoce concerne moins de 5 % des enfants atteints de transposition des gros vaisseaux, elle peut entraîner un décès rapide ou des séquelles anoxo-ischémiques sévères. L'équipe de néonatalogues et cardiopédiatres doit donc être prête à pratiquer si nécessaire un Rashkind en salle de naissance. Pour cette raison, la naissance de ces enfants doit impérativement être programmée dans un centre de cardiologie pédiatrique de référence.

Le retour veineux pulmonaire anormal total bloqué est également une cardiopathie dont la tolérance peut être très mauvaise dès les premières heures de vie. Là encore, les prostaglandines sont inefficaces. La naissance de ces enfants doit donc impérativement être planifiée dans une institution où une cure chirurgicale pourra être pratiquée en urgence si nécessaire.

Le bloc auriculo-ventriculaire complet peut également être très mal toléré dès la salle de naissance. Les facteurs de risque de mauvaise tolérance sont la présence d'une cardiopathie malformative associée (25 à 35 % des cas), une fréquence ventriculaire inférieure à 50/min, et la présence d'un anasarque. En cas d'anasarque, l'équipe présente en salle de naissance doit être prête à drainer des épanchements pleuraux et/ou péricardiques, et en cas de bas débit, à débiter une perfusion d'isoprotérénol à 0,02 mcg/kg/min

qui peut être augmentée progressivement jusqu'à 0,6 mcg/kg/min. En cas d'échec de l'isoprotérénol, il peut être nécessaire de monter une sonde d'entraînement intra-cavitaire. Plus de 50 % des nouveau-nés atteints de bloc auriculo-ventriculaire complet ont besoin d'être appareillés par un pace-maker dès la période néonatale.

3. Prise en charge postnatale

L'indication d'une perfusion de prostaglandines permettant de rétablir la perméabilité ductale est facile à poser lorsque le diagnostic de la cardiopathie est établi avec certitude par l'échocardiographie. Plus difficile en revanche est la décision de mettre un enfant sous PgE1 avant son transfert vers un centre spécialisé. Cette décision doit être prise en commun par le néonatalogue en charge de l'enfant et l'équipe spécialisée grâce à un contact téléphonique précoce, établi dès que l'on suspecte un diagnostic de cardiopathie congénitale. La réalisation locale d'une échocardiographie « de débrouillage » ne doit en aucun cas retarder cette demande d'avis.

Il ne faut pas hésiter à débiter une perfusion de PgE1 chez un enfant extrêmement cyanosé sans pathologie respiratoire évidente, surtout si un souffle est présent, et si la cyanose est mal tolérée.

De même, chez un enfant présentant un collapsus néonatal associé à une asymétrie des pouls, un souffle, une acidose, et une cardiomégalie, il est très probable que les PgE1 auront un effet bénéfique.

Il faut débiter la perfusion à la posologie de 0,02 mcg/kg/min, qu'on pourra ensuite baisser jusqu'à 0,01 voire 0,005 mcg/kg/min, ce qui permet de diminuer nettement la fréquence des effets secondaires tels que les apnées, l'hypotension et la douleur. Les PgE1 peuvent être administrées sur une voie veineuse périphérique ou centrale. L'intubation n'est pas obligatoire mais doit être immédiatement praticable en cas d'apnée. Comme nous l'avons écrit plus haut, tous les enfants cyanosés ne tireront pas bénéfice des PgE1, notamment les enfants atteints de transposition des gros vaisseaux ou de retour veineux pulmonaire anormal total. Néanmoins, chez un enfant en grande détresse hémodynamique et/ou très hypoxique, ce traitement doit toujours être tenté.

Les autres mesures de réanimation sont celles qu'on met habituellement en œuvre pour stabiliser un enfant avant transfert. En cas de collapsus secondaire à un obstacle gauche, l'intubation est généralement nécessaire, éventuellement associée à l'utilisation d'inotropes (dobutamine). Une hypoglycémie et/ou une hypocalcémie doivent être recherchés et corrigés. Le monoxyde d'azote inhalé n'a pas d'indication dans ce contexte. Des antibiotiques seront administrés au moindre doute car le sepsis secondaire à une translocation digestive est une complication classique du bas débit cardiaque.

4. Conclusion

Malgré les progrès du diagnostic anténatal, un grand nombre de cardiopathies se révèle encore par des symptômes graves en période néonatale. En l'absence d'échocardiographie spécialisée, il est crucial d'évoquer une cardiopathie dès les premiers signes, et de se mettre en rapport avec un centre spécialisé pour orienter la prise en charge et organiser le transfert. En effet, parallèlement aux progrès constants de la chirurgie et de la réanimation péri-

opérateur, l'optimisation du dépistage et de la prise en charge précoce constitue un élément clé de la diminution de la mortalité et de la morbidité du nouveau-né cardiaque.

Références

1. Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999;99:916-8.
2. Chew C, Halliday JL, Riley MM, et al. Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:619-24.
3. Brooks PA, Penny DJ. Management of the sick neonate with suspected heart disease. *Early Hum Dev* 2008;84:155-9.
4. Valmari P. Should pulse oxymetry be used to screen for congenital heart disease? *Arch Dis Child* 2007;92:F219-24.
5. Thangaratinam S, Daniels J, Ewer AK, et al. Accuracy of pulse oxymetry in screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns: a systematic review. *Arch Dis Child* 2007;92:F176-80.
6. Johnson BA, Ades A. Delivery room and early postnatal management of neonates who have prenatally diagnosed congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2005;32:921-46.

REPRODUCTION INTERDITE

Conduite à tenir devant une hyperammoniémie

Diagnosis and management of hyperammonemia

C. Bonnemains, F. Feillet*

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Nancy,
INSERM U 954
Service de Médecine Infantile I, Hôpital d'Enfants, CHU Brabois, rue du morvan,
54500 Vandœuvre-les-Nancy, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Hyperammoniémie,
Maladies métaboliques,
Insuffisance hépatique, Urgences

Les hyperammoniémies métaboliques peuvent survenir à tout âge [1,2]. L'hyperammoniémie de l'enfant, qu'elle soit aiguë ou chronique, doit être suspectée devant des formes cliniques très diverses et non spécifiques. L'augmentation de ce paramètre sanguin (hormis les fausses hyperammoniémies) est toujours consécutive à un dysfonctionnement du cycle de l'urée qu'il soit primitif ou secondaire. Nous présentons ici une démarche diagnostique et thérapeutique.

1. Définition

L'hyperammoniémie se définit par l'augmentation de l'ammoniaque dans le sang : taux $> 100 \mu\text{mol/l}$ chez le nouveau-né et $> 50 \mu\text{mol/l}$ chez l'enfant et l'adolescent.

2. Physiopathologie

L'ammoniaque, toxique pour le système nerveux central et d'élimination urinaire très faible est converti en urée non toxique et hydrosoluble par le biais du cycle de l'urée (fig. 1). Ce processus est exclusivement hépatique et permet l'élimination de l'azote non utilisé pour la synthèse protéique. Le fonctionnement du cycle de l'urée nécessite la présence de 6 enzymes, de 2 transporteurs (cytosol-mitochondrie) et de 2 substrats : l'acétyl-CoA nécessaire à la formation de l'acétylglutamate, cofacteur de la carbamylphosphate synthétase (CPS) et l'aspartate nécessaire à la synthèse d'acide argininosuccinique à partir de la citrulline.

Les hyperammoniémies majeures sont en général dues aux déficits des 5 premières enzymes du cycle de l'urée, le déficit en arginase donnant un tableau neurologique chronique associé à une hyperargininémie majeure. Les hyperammoniémies modérées peuvent être liées aux déficits partiels du cycle de l'urée mais aussi aux aciduries organiques ou aux anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras (par carence en acétyl-CoA) ou aux déficits du cycle de Krebs générant un déficit d'aspartate (déficit en pyruvate carboxylase, aciduries organiques...).

3. Les présentations cliniques

3.1. Les formes aiguës

3.1.1. Détresse neurologique

En période néonatale, les hyperammoniémies majeures sont souvent liées aux déficits du cycle de l'urée. Elles se caractérisent par la survenue, après un intervalle libre, d'une détresse neurologique progressive se présentant par une anorexie et des vomissements puis une somnolence, un état de mal convulsif et un coma qui peut conduire au décès. On retrouve souvent dans ces formes néonatales graves un hoquet rebelle. Chez l'enfant plus grand, ce sont des détresses neurologiques aiguës (coma) survenant lors d'événements intercurrents (régime riche en protéines, infection intercurrente, jeûne prolongé ou traitement par valproate de sodium).

3.1.2. Insuffisance hépatique

Une hyperammoniémie doit être recherchée devant tout épisode d'insuffisance hépatique. Elle peut être alors secondaire à l'insuffisance hépatique ou liée à la maladie qui génère cette insuffisance hépatique. Les formes hépatiques sont plus souvent retrouvées chez le petit enfant.

3.1.3. Détresse neurologique + insuffisance hépatique (syndrome de Reye)

L'association insuffisance hépatique et une détresse neurologique sans fièvre peut révéler une maladie métabolique avec hyperammoniémie. Ce tableau nécessite systématiquement un bilan métabolique complet.

3.2. Les formes chroniques

Elles peuvent se manifester par des troubles digestifs à type de vomissements associés à un dégoût pour les protéines. On retrouve également des troubles neurologiques comme un retard mental ou une épilepsie aggravée par le valproate. Enfin, l'ammoniémie devra être mesurée devant tout tableau psychiatrique surtout si celui-ci évolue par poussées.

3.3. Les particularités cliniques et biologiques

Certains signes orienteront le diagnostic étiologique : l'hépatomégalie dans l'acidurie argininosuccinique, les hypoglycémies dans

* Auteur correspondant.
e-mail : f.feillet@chu-nancy.fr

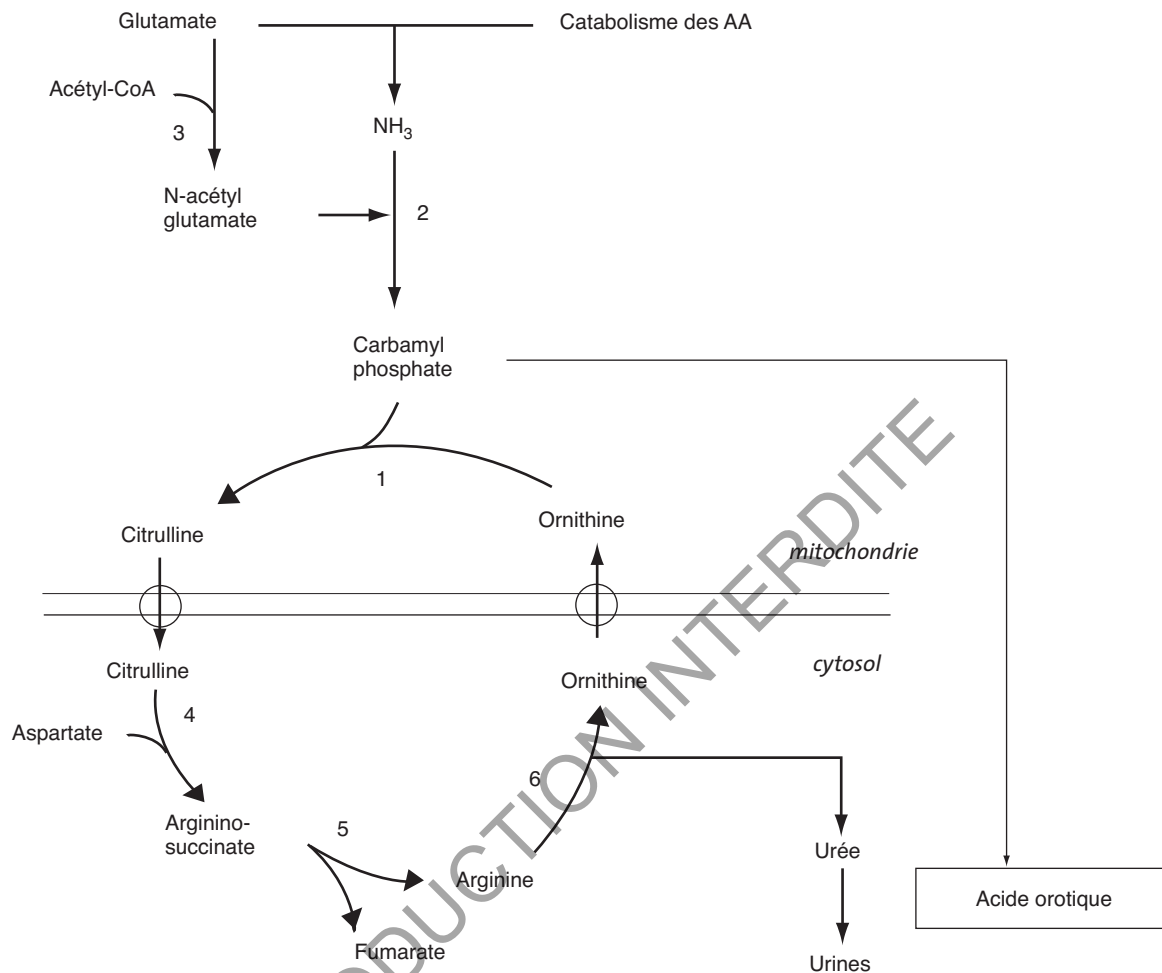


Figure 1. Cycle de l'urée.

Le cycle de l'urée qui permet la transformation de l'ammoniaque en urée nécessite la présence de 6 enzymes : 1 : *Ornithine transcarbamylase (OTC)*, 2 : *Carbamylphosphate synthétase (CPS)*, 3 : *N-acétylglutamate synthétase (NAGS)*, 4 : *Argininosuccinate synthétase (ASS)*, 5 : *Argininosuccinate lyase (ASL)*, 6 : *Arginase*, de deux transporteurs (pour la citrulline et l'ornithine) et la présence de glutamate, d'acétyl-CoA et d'aspartate. AA : acides aminés.

les anomalies de la bêta-oxydation des acides gras ou une acidose lactique dans certains déficits énergétiques.

4. Les cadres étiologiques

4.1. Les fausses hyperammoniémies

Elles sont dues à de mauvaises conditions de prélèvement ou d'acheminement du prélèvement au laboratoire. Le prélèvement doit être fait sans garrot sur héparinate de lithium avec mise dans la glace au lit du malade et acheminement rapide au laboratoire [3]. Même si l'augmentation de l'ammoniémie semble fausse, ce résultat doit toujours être pris en compte et contrôlé rapidement.

4.2. Les hyperammoniémies vraies

4.2.1. Par hyperproduction d'ammoniaque

L'asparaginase utilisée dans le traitement des leucémies aiguës de l'enfant entraîne une hyperammoniémie par hydrolyse de l'asparagine et de la glutamine en aspartate et glutamate. Les

infections bactériennes uréase positive peuvent également s'accompagner d'une hyperammoniémie.

4.2.2. Par insuffisance de détoxication

– Les pathologies hépatiques : toutes les insuffisances hépatiques aiguës (virale, médicamenteuse ou toxique) ou chronique (complication terminale d'une cirrhose, shunt porto-cave) entraînent un défaut de détoxication de l'ammoniaque.

– L'hyperammoniémie transitoire du nouveau-né : observée chez des nouveau-nés le plus souvent prématurés, elle serait liée à une immaturité hépatique ou à un shunt vasculaire intra-hépatique (persistance du canal d'Arantius). L'ammoniémie peut être très élevée sans aucune anomalie métabolique sous-jacente, en particulier la glutamine reste basse contrairement à ce qui caractérise les déficits du cycle de l'urée.

– Les maladies héréditaires du métabolisme : ces pathologies peuvent entraîner des tableaux très sévères ou des présentations intermittentes dont les facteurs déclenchants peuvent être : un apport accru en protéines ou un épisode de catabolisme (infection intercurrente, jeûne prolongé, vaccinations, interventions chirurgicales).

Les signes cliniques peuvent être totalement absents entre les accès. Parfois l'hyperammoniémie n'est pas au premier plan de la présentation biologique ($< 200 \mu\text{mol/l}$) et elle accompagnera une hypoglycémie (déficits de la bêta-oxydation des acides gras) ou une acidose lactique (déficit en pyruvate carboxylase).

5. Le bilan étiologique

Le bilan métabolique complet (pH, numération formule sanguine, chromatographie des acides aminés plasmatiques et urinaires, bilan énergétique, carnitine totale et libre et acylcarnitines plasmatiques, chromatographie des acides organiques urinaires et acide orotique urinaire) doit être réalisé le plus vite possible après le diagnostic de l'hyperammoniémie.

Dans les anomalies du cycle de l'urée (fig. 1), le diagnostic sera rapidement fait grâce à l'analyse de l'aminogramme plasmatique, de l'acide orotique urinaire et du test au Carbaglu® (déficit en CPS [glutamine élevée ; test Carbaglu® négatif], NAGS [glutamine élevée ; test Carbaglu® positif] [4], OTC [glutamine élevée ; acide orotique élevé], ASS [glutamine élevée ; citrulline très élevée], ASL [Acide argininosuccinique élevé] ou arginase [hyperargininémie]).

Le diagnostic des aciduries organiques et des anomalies de la bêta-oxydation des acides gras sera fait sur le dosage des acides organiques urinaires et des acylcarnitines plasmatiques. Les anomalies touchant le cycle de Krebs seront diagnostiquées sur le bilan énergétique et les acides organiques urinaires.

6. Le traitement

6.1. La prise en charge en urgence

Elle doit être réalisée dans une unité spécialisée dans le domaine des maladies métaboliques [5]. Elle repose sur une épuration endogène par la mise en anabolisme et éventuellement par l'épuration exogène par médicament ou épuration extrarénale.

6.1.1. L'épuration endogène

Elle doit toujours être mise en œuvre le plus vite possible. Elle associe l'arrêt des apports protéiques à un apport énergétique sous forme glucido-lipidique (glucides : 6-8 mg/kg/min associés à une insulinothérapie en cas d'hyperglycémie) [6]. Les protéines naturelles (sous forme de lait de mère en période néonatale) seront rajoutées après 24-48 heures.

6.1.2. L'épuration exogène de l'ammoniaque

– Les médicaments épurateurs d'azote : Le benzoate de sodium (en se conjuguant à la glycine) et le phénylbutyrate (en se conjuguant à la glutamine) permettront respectivement l'élimination urinaire d'une et de deux moles d'azote par mole de médicament [7]. Ils pourront être utilisés à la posologie de 250 à 400 mg/kg/jour. Il existe maintenant une forme intraveineuse du phénylbutyrate (Ammonul®) qui peut être utilisée par ATU.

– Les activateurs du cycle de l'urée : Le Carbaglu® permet de pallier les déficits en NAGS et certains déficits en CPS [8]. Il est également efficace dans l'hyperammoniémie des acidémies organiques [9] avec déficit secondaire de synthèse de l'acétylglutamate par carence en acétyl-CoA. La posologie est de 100 mg/kg/j en 4 prises.

– L'arginine : Dans les déficits du cycle de l'urée, l'arginine devient un acide aminé essentiel [10]. La posologie est de 200 à 400 mg/kg/j. Il ne faut pas oublier que l'on apporte de l'azote avec l'arginine et qu'un excès d'apport peut devenir toxique.

6.1.3. L'épuration extra-rénale

Celle-ci devient obligatoire si l'ammoniémie est $> 500 \mu\text{mol/l}$ ou si celle-ci n'est pas rapidement jugulée par le traitement médicamenteux [10]. L'épuration doit actuellement être réalisée par épuration extra-corporelle continue veino-veineuse. Cette technique est difficile chez les nouveau-nés dont le poids est $< 3 \text{ kg}$. Quand l'ammoniémie est $> 1\,000 \mu\text{mol/l}$ en période néonatale, la mise en place de l'épuration extra-rénale doit se discuter car le pronostic vital et neurologique est souvent mauvais.

6.2. La prise en charge au long cours

Elle dépendra de l'origine de l'hyperammoniémie. Dans les déficits du cycle de l'urée, elle comprendra un régime contrôlé en protéines avec \pm ajout d'acides aminés essentiels. Les médicaments épurateurs (benzoate de sodium \pm phénylbutyrate) et de l'arginine seront ajoutés en fonction des besoins. Les critères de suivi seront cliniques (croissance, développement psychomoteur) et biologiques (ammoniémie $< 50 \mu\text{mol/l}$, glutamine $< 1000 \mu\text{mol/l}$ et équilibre des acides aminés essentiels sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques).

6.3. Le régime d'urgence

Il devra être établi pour chaque patient afin de prévenir les décompensations lors des infections intercurrentes.

7. Conclusion

Les hyperammoniémies métaboliques peuvent survenir à tout âge et se présenter sous des aspects cliniques très divers. La prise en charge thérapeutique et étiologique devra se faire en relation avec un centre habitué à ce type de pathologies, afin d'améliorer le pronostic et la prise en charge du patient et de sa famille.

Références

- Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, et al. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1420-5.
- Saudubray JM, Nuoffer JM, de Lonlay P, et al. Les maladies héréditaires du métabolisme à l'âge adulte. *Rev Med Interne* 1998;19 Suppl 3:366S-75S.
- Barsotti RJ. Measurement of ammonia in blood. *J Pediatr* 200;138(1 Suppl):S11-9.
- Guffon N, Schiff M, Cheillan D, et al. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-L-glutamic acid test. *J Pediatr* 2005;147:260-2.
- Leonard JV, Ward Platt MP, Morris AA. Hypothesis: proposals for the management of a neonate at risk of hyperammonaemia due to a urea cycle disorder. *Eur J Pediatr* 2008;167:305-9.
- Summar M, Tuchman M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138(1 Suppl):S6-10.
- Feillet F, Leonard JV. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 1998;21 (Suppl 1):101-11.
- Kuchler G, Rabier D, Poggi-Travert F, et al. Therapeutic use of carbamylglutamate in the case of carbamoyl-phosphate synthetase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:220-2.
- Gebhardt B, Dittrich S, Parbel S, et al. N-carbamylglutamate protects patients with decompensated propionic aciduria from hyperammonaemia. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:241-4.
- Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138(1 Suppl):S30-9.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Acidose lactique, Glycogénose, Maladies métaboliques, Urgences

Conduite à tenir devant une acidose lactique

Metabolic emergencies: diagnostic algorithm of lactic acidosis

V. Valayannopoulos*, J.-B. Arnoux, M. Rio, P. de Lonlay

Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, hôpital Necker-Enfants Malades
 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

1. Définition

L'acidose lactique se définit comme une acidose métabolique à trou anionique élevé liée à une élévation des valeurs du lactate plasmatique dont les valeurs normales ne doivent pas dépasser 2,1 mmol/L dans le plasma (1,8 mmol/L dans le LCR).

Le lactate et le pyruvate sont des métabolites normaux. Leurs taux plasmatiques reflètent l'équilibre entre leur production cytosolique par la glycolyse et leur consommation par les différents tissus. Leur ratio (lactate/pyruvate) reflète l'état d'oxydoréduction de la cellule.

2. Diagnostic différentiel

Le lactate s'accumule lors de tout épisode d'anoxie et de toute situation perturbant la respiration cellulaire. Les causes les plus fréquentes d'acidose lactique secondaire comprennent :

- toute défaillance d'organe sévère : insuffisance cardiaque, hépatique, rénale, les états de choc avec défaillance circulatoire, l'ischémie d'un organe ou l'hypoxémie, les cardiomyopathies, les convulsions, la ventilation assistée, la septicémie ;
- certaines situations chroniques : diarrhée chronique, anémie chronique sévère, diabète sucré, infection urinaire chronique ;
- certaines intoxications : biguanides, éthanol ;
- les prélèvements « difficiles » avec utilisation de garrot, chez un patient qui s'agite ou un prélèvement non conservé dans la glace jusqu'à son acheminement au laboratoire.

La cétose est absente dans les hyperlactacidémies secondaires, elle est souvent présente dans les maladies héréditaires du métabolisme.

3. Étiologies métaboliques

3.1. Secondaires au dysfonctionnement énergétique de la cellule

Elles comprennent les déficits du cycle de l'urée et les aciduries organiques où l'hyperammoniémie pour les premiers et l'acidocétose (en plus de l'hyperammoniémie) pour les seconds sont les anomalies biologiques caractéristiques associées. Le tableau

clinique est commun et associe dans les formes le plus sévères débutant dans la période néonatale, un coma après intervalle libre et une hypertonie périphérique. Dans les déficits de l'oxydation des acides gras le signe clinique principal est l'hypoglycémie associée à un tableau de défaillance multiviscérale (cardiaque, hépatique, musculaire) clinique et biologique s'associant à l'hyperlactacidémie.

Les chromatographies des acides aminés plasmatiques et urinaires, des acides organiques et de l'acide orotique urinaires et le profil des acylcarnitines plasmatiques permettent de faire aisément le diagnostic biochimique. Dans cette catégorie on doit rajouter les carences en thiamine (vitamine B₁) qui est le cofacteur de la PDH et les déficits en biotine (déficit en biotinidase) qui constitue le cofacteur de nombreuses carboxylases (pyruvate carboxylase, propionyl CoA carboxylase....)

3.2. Primitives

1. Déficits de la glycogénolyse (glycogénoses) et de la néoglucogénèse ;
2. Déficits de l'oxydation du lactate et du pyruvate et déficits du cycle de Krebs ;
3. Déficits primitifs de la chaîne respiratoire mitochondriale (cytopathies mitochondriales).

4. Conduite à tenir

4.1. Diagnostic (Tableau I)

Le diagnostic étiologique d'une hyperlactacidémie primitive repose sur 3 critères essentiels : l'horaire de survenue par rapport aux repas (pré, post-prandiale ou permanente), le ratio lactate/pyruvate (L/P) et le ratio des corps cétoniques 3-hydroxy butyrate/acéto acétate (3OHB/AA) [1].

Dans les déficits de la néoglucogénèse (déficit en fructose-1,6-diphosphatase, FDP) et dans la glycogénose de type I (déficit en glucose-6-phosphatase, GSD.I), l'hyperlactacidémie atteint son maximum lors du jeûne court (GSD.I) ou prolongé (FDP) et s'associe à une hypoglycémie. L'hépatomégalie est permanente et volumineuse et permet le diagnostic dans la GSD.I, elle peut être intermittente dans le déficit en FDP où l'enfant présente un examen clinique normal en dehors d'un accès d'hypoglycémie [2]. Dans les glycogénoses de type III (déficit en enzyme débranchante, GSD.III) et VI (déficit en phosphorylase hépatique) et dans le déficit en glycogène synthétase (GSD.O), l'hyperlactacidémie est observée

* Auteur correspondant.
 e-mail : vassili.valaya@nck.aphp.fr

Tableau I
Algorithme diagnostique des hyperlactacidémies.

Horaire de l'hyperlactacidémie (ou majoration)	Signes Cliniques	Rapport L/P	Diagnostic
Post prandial	Hépatomégalie Hypoglycémie avec cétose	Indifférent	GSD.III ou déficit en GS
	Signes neurologiques Encéphalopathie, retard mental	Normal sans cétose	Déficit en PDH
		Élevé avec 3OHB/AA bas	Déficit en PC ou cycle de Krebs
	Signes neurologiques Encéphalopathie, retard mental ± autres organes (cœur, muscle, œil, foie...)	Élevé avec 3OHB/AA élevé ou sans cétose	Déficit de la CR
À jeun	Hépatomégalie permanente Hypoglycémie	Indifférent	GSD.I
	Hépatomégalie intermittente Hypoglycémie	Indifférent	FBP Déficits OAG
Permanente	Modérée, acidocétose prédominante	Indifférent	Aciduries organiques (AMM, AP, AIV)
	Modérée, hyperammoniémie prédominante	Indifférent	Déficits cycle de l'urée
	Hépatomégalie permanente	Indifférent	GSD I
	Signes neurologiques, encéphalopathie, retard mental	En fonction de l'étiologie (cf. supra)	Déficits de la CR Déficit en PC Déficit en PDH

L : lactate ; P : pyruvate ; GSD.III : glycogénose type.III ; GSD.I : glycogénose type I ; GS : glycogène synthétase ; PDH : pyruvate déshydrogénase ; PC : pyruvate carboxylase ; 3OHB : 3 hydroxy butyrate ; AA : acéto-acétate ; CR : chaîne respiratoire ; FBP : fructose 1,6 diphosphatase ; OAG : oxydation des acides gras ; AMM : acidémie méthylmalonique ; AP : acidémie propionique ; AIV : acidémie isovalérique.

exclusivement dans la période post-prandiale. Des manifestations musculaires (myopathie) ou cardiaques (cardiomyopathie hypertrophique) peuvent s'associer dans la GSD-III ; l'hépatomégalie est absente dans la GSD.o [2].

Dans les déficits du métabolisme du pyruvate, l'hyperlactacidémie est permanente dans le déficit en pyruvate carboxylase (PC), elle est post-prandiale dans les déficits en pyruvate déshydrogénase (PDH). Le tableau clinique dans les déficits en PDH comprend un tableau de retard mental non spécifique associé à une épilepsie souvent pharmaco-résistante, un tableau d'ataxie récurrente, une dystonie permanente ou intermittente. Le déficit en PC se présente par un tableau d'hypotonie néonatale associé à une insuffisance hépatique dans la forme « française » de pronostic sévère, alors que les formes tardives se présentent comme un retard mental isolé (forme « américaine » de meilleur pronostic). Dans ces déficits comme dans les déficits du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire mitochondriale, la mesure des valeurs du ratio L/P et 3OHB/AA qui reflètent respectivement l'état d'oxydoréduction du cytoplasme et de la mitochondrie est nécessaire [3]. Ces derniers peuvent impliquer tous les organes à besoins énergétiques élevés comme le cerveau, le cœur, le muscle, le foie, le rein, les organes sensoriels (œil, oreille interne) et cette association « illégitime » de symptômes associée à une hyperlactatémie est caractéristique des déficits de la chaîne respiratoire [4].

Quand le ratio L/P est normal ou bas (< 10) et le niveau des corps cétoniques est normal, un déficit en PDH est hautement probable, à confirmer par étude enzymatique sur lymphocytes ou fibroblastes.

Quand le ratio L/P est très élevé (> 30) et associé à une hypercétonémie avec un ratio 3OHB/AA bas (< 1,5) le diagnostic de déficit en PC ou en alpha cétoglutarate déshydrogénase (cycle de Krebs) est très probable, à confirmer par étude enzymatique sur fibroblastes.

Quand les 2 ratios sont élevés avec une hypercétonémie post-prandiale, un déficit de la chaîne respiratoire est hautement probable. Néanmoins un ratio L/P élevé isolé sans hypercétonémie peut être compatible avec un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale à confirmer par une étude enzymatique sur tissu frais ou congelé (muscle, foie....) [3].

Le Tableau I résume les caractéristiques cliniques et biologiques des étiologies primitives et secondaires des hyperlactacidémies.

4.2. Traitement

Le traitement d'une acidose lactique repose sur le traitement de la cause. L'acide lactique n'est pas toxique en lui-même. Il faut assurer un apport hydro-électrolytique et calorique suffisant. Les déficits de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse sont traités par un

apport régulier voire continu de glucose (par voie entérale ou parentérale). Dans les autres déficits il est recommandé de réduire les apports de glucose qui risquent de majorer l'hyperlactacidémie et de les remplacer par un apport lipidique équivalent en calories. Les déficits en PDH sont une indication du régime cétogène et à la supplémentation par la thiamine. Toute situation entraînant une consommation énergétique (infection, fièvre, convulsions...) constitue un facteur de décompensation de la maladie et doit être traitée activement.

Certains médicaments anti-épileptiques comme le valproate de sodium sont contre-indiqués devant une acidose lactique primitive. Le traitement de l'acidose (bicarbonate de sodium) est rarement nécessaire sauf en cas d'acidose majeure responsable d'épuisement respiratoire ou une hyperglycémie par résistance à l'insuline. Il est possible d'utiliser le 2-chloro acétate ou le 2-chloro propionate (50 mg/kg/j) qui sont des activateurs de la PDH et permettent de réduire le taux d'acide lactique plasmatique. Néanmoins il faut utiliser ce traitement de manière ponctuelle et prudente car il peut être source de sérieux effets secondaires. Enfin, une vitami-

nothérapie par thiamine (B1 : 100-250 mg/j), riboflavine (B2 : 50-100 mg/j), biotine (B9 : 10-20 mg/j), L-carnitine (50-100 mg/kg/j) est toujours recommandée [5].

Références

1. Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, et al. A clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes, Saudubray, van der Berghe, Walter éd. Heidelberg: Springer 2006 p. 21-22.
2. Greene HL. Glycogen storage disease. *Semin Liver Dis* 1982;2:291-301.
3. Poggi-Travert F, Martin D, Billette de Villemeur T, et al. Metabolic intermediates in lactic acidosis: compounds, samples and interpretation. *J Inher Metab Dis* 1996;19:478-88.
4. Munnich A, Rötig A, Chretien D, et al. Clinical presentations and laboratory investigations in respiratory chain deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155, 262-74.
5. Prietsch V, Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Emergency treatments. In: Fernandes, Saudubray, van der Berhe, Walter éd. Heidelberg: Springer 2006 p. 78.

REPRODUCTION INTERDITE

Conduite à tenir devant une insuffisance hépatique d'origine métabolique

Diagnosis and management of metabolic liver failure in children

P. Broué*, J. Baruteau

Hépatologie, Gastroentérologie, Nutrition, Maladies Héritées du métabolisme, Centre de compétences maladies héréditaires du métabolisme Sud-Ouest, Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Insuffisance hépatique, Erreurs innées du métabolisme

L'insuffisance hépatique (IH) est un des modes princeps de révélation des maladies héréditaires du métabolisme (MHM) chez l'enfant. Le pronostic vital est menacé dans plus de 70% des cas. Reconnaître une MHM peut permettre de proposer un traitement pour corriger l'IH, d'éviter une transplantation hépatique et de réaliser un diagnostic prénatal à l'occasion d'une nouvelle grossesse [1,2].

1. Diagnostic

1.1. Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatocellulaire est la conséquence multiviscérale de l'altération profonde des fonctions hépatiques au décours d'une nécrose hépatocellulaire [2]. Chez l'enfant, ce d'autant qu'il est plus jeune, l'encéphalopathie est un évènement tardif dans l'évolution de l'IH et ses symptômes sont souvent difficiles à identifier [3]. Les signes cliniques d'insuffisance hépatique débutante sont souvent limités à un ictère cholestatique, avec ou sans hépatomégalie et parfois un syndrome hémorragique [2,3]. Le diagnostic se fonde essentiellement sur la découverte d'un déficit des synthèses hépatiques sur un bilan d'hémostase. L'abaissement du taux de prothrombine (TP) en dessous de 60 % et de la fibrinémie est les principaux symptômes biologiques [2-4]. Il est habituel d'observer une baisse précoce des facteurs vitamine K dépendants (II, VII+X) avec un facteur V conservé dans les IH débutantes. La chute du facteur V est un signe de sévérité. L'insuffisance hépatique qui est dite grave lorsque le TP < 30 % et/ou le facteur V < 50 %. Il faut évaluer une consommation intra-vasculaire éventuelle (CIVD, énorme splénomégalie) par un dosage des d-dimères et la thrombopénie. Un déficit en vitamine K (fibrinémie normale) doit être éliminé par l'injection systématique de 10 mg de vitamine K. L'hypoalbuminémie traduit l'ancienneté de l'insuffisance hépatique, en l'absence de perte digestive ou rénale. Hypoglycémie, hyperlactatémie et hyperammoniémie sont habituellement présentes. Leur profondeur, leur intensité sont fonction de la sévérité de l'IH. Baisse des facteurs de coagulation, élévation des transaminases et signes neurologiques anormaux en l'absence d'ictère doivent faire évoquer un syndrome de Reye [1]. Il associe une encéphalo-

pathie aiguë non inflammatoire avec œdème cérébral à une stéatose hépatique microvésiculaire. Il répond à une sidération des fonctions mitochondriales qui peut mimer une insuffisance hépatocellulaire ce d'autant qu'il peut s'associer une hypoglycémie, une hyperlactatémie et une hyperammoniémie. Idiopathique ou survenant après une infection virale banale et/ou une prise médicamenteuse, il révèle souvent une MHM qu'il impose de rechercher scrupuleusement (cytopathie mitochondriale, acidurie organique, désordres du cycle de l'urée, désordres de l'oxydation mitochondriale des acides gras,...).

1.2. Recherche d'une cause métabolique

Les données cliniques sont soigneusement recueillies (âge, antécédents, circonstances de découverte et examen clinique). La notion de consanguinité parentale et/ou d'antécédent de décès inexpliqués dans la fratrie est évocatrice de MHM. Mais leur absence, n'élimine pas cette hypothèse [1,3,5,6]. Les MHM représentent plus de la moitié des causes d'IH chez le nouveau-né et le petit nourrisson [4,7]. Chez l'enfant plus grand, elles sont aussi fréquentes que les autres étiologies [7,8]. Selon l'âge, 20 % à 50 % des causes d'IH restent d'origine indéterminée.

Des examens d'orientation métabolique sont systématiquement demandés : NFS plaquettes ; fonction rénale (urée, créatinine, acide urique, pH urinaire) ; glycémie, ammoniémie, équilibre acide base et trou anionique (gaz du sang, ionogramme sanguin), lactates, corps cétoniques urinaires ; bilan hépatique (transaminases, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale + conjuguée), CK, albuminémie, alpha-foetoprotéine.

Des investigations supplémentaires plus spécifiques sont toujours réalisées : chromatographie des acides aminés sanguins ; chromatographie des acides organiques urinaires ; profil des acylcarnitines ; carnitine plasmatique ; ADN à prélever avant toute transfusion ; gouttes de sang sur buvard à conserver ; enfant > 3 ans : cuprémie, céruleoplasmine, cuprurie des 24 heures ; enfants < 2 ans : acide delta-aminolévulinique et succinylacétone urinaire ; en période néonatale : ferritinémie, spot-test et dosage de galactose-1-phosphate-uridyl-transférase érythrocytaire à prélever avant toute transfusion.

Des examens appropriés (sérologies syphilitiques et virales, détection virale par PCR sur sang et prélèvements périphériques, hémocultures, auto-anticorps et test de Coombs, recherche de toxiques,

* Auteur correspondant.
e-mail : broue.p@chu-toulouse.fr

échographie hépatique, échocardiographie, médullogramme...) sont à réaliser pour éliminer les autres causes d'IH (infections, hépatite auto-immune, hépatite toxique, défaillance hémodynamique secondaire à une cardiopathie congénitale ou une septicémie, maladie vasculaire du foie, maladie hématologique) [2,3,7]. En cas de décès du patient, il est essentiel de réaliser des prélèvements dans la perspective de poursuivre les investigations pour permettre un diagnostic prénatal à l'occasion d'une grossesse ultérieure : congélation d'urines, de LCR, de plasma, de foie et de muscle ; biopsie cutanée pour culture de fibroblastes, tâches de sang sur buvard type Guthrie, ADN [4,5]. En période néonatale, une autopsie est indispensable pour affirmer une HN et prévenir la récurrence par des perfusions maternelles d'immunoglobulines au cours d'une grossesse ultérieure [9].

1.3. Orientation étiologique

À partir des données initiales recueillies en urgence, plusieurs éléments peuvent orienter vers un groupe précis de MHM.

L'âge de l'enfant permet de s'orienter vers certaines possibilités spécifiques (Tableau I) :

- chez le nouveau-né, il faut se renseigner sur le déroulement de la grossesse et la date d'apparition des signes par rapport à la naissance [3-5] :
- l'hémochromatose néonatale (HN), les cytopathies mitochondriales (CM), la maladie de Niemann Pick type C (NPC) et le déficit en transaldolase (DT) peuvent s'associer à un retard de croissance

intra-utérin, une prématurité ou une anasarque et peuvent débuter sans intervalle libre après la naissance [1,3,9,10]. La notion de pathologie hépatique maternelle du dernier trimestre de la grossesse doit faire suspecter un déficit de l'oxydation des acides gras (DOAG) ;

– lorsque l'IH débute après un intervalle libre par rapport à la naissance, il faut évoquer une galactosémie congénitale (GC), une tyrosinémie type I (THR), un déficit du cycle de l'urée (DCU) ou un DOAG [1,3,5,6] ;

– les CM peuvent se révéler pendant toute la période néonatale ;

• chez le grand enfant après 3 ans, la maladie de Wilson représente la principale cause métabolique d'IH [7,8] ;

• à tout âge, le déclenchement des symptômes après prise de fructose, de saccharose (antalgique, excipient de suspension buvable, aliment lacté, solutés), de sorbitol doit être recherché [1] et faire évoquer une intolérance héréditaire au fructose (IHF).

L'existence d'atteintes viscérales et/ou manifestations biologiques spécifiques peut orienter [1-6] :

– myopathie : CM, DOAG ;

– splénomégalie marquée ou volumineuse : NPC ;

– cardiomyopathie : CM, déficit de glycosylation des protéines (CDG), DOAG ;

– atteinte neurologique : CM, DOAG, CDG, DCU, THR, DT ;

– signes avancés de cirrhose (foie hétérogène échographique, hypoalbuminémie) : HN, DT ;

– rachitisme vitamino-résistant : THR ;

Tableau I

Traitement spécifique et âge de révélation des principales étiologies d'insuffisance hépatique métabolique [1,3-8].

Étiologie	Nouveau-né	Nourrisson	Enfant	Traitement spécifique
Cytopathie mitochondriale	+++	++		NON
Hémochromatose Néonatale	+++			Cocktail anti-oxydant, exsanguinotransfusion
Galactosémie congénitale	+	+		Exclusion du galactose, antibiothérapie
Tyrosinémie	+	+		NTBC 1 à 2 mg/kg/j per os
Intolérance héréditaire fructose	+	+	+	Exclusion du fructose
Désordres du cycle de l'urée	+	+	+	Dialyse, restriction protidique, arginine, benzoate sodium, phénylbutyrate
Désordres oxydation des acides gras	+	+	+	Glucose 10-15 mg/kg/min IV, L carnitine 100 mg/kg/j IV
CDG syndrome	+	+		Type Ib : Mannose 1 g/kg/j en 5 prises per os
Déficit en transaldolase	+			NON
Maladie de Niemann-Pick C	+			NON
Maladie de Wilson			+	D pénicillamine, trientine

- diarrhée avec entéropathie exsudative : CDG 1b ;
- tubulopathie rénale : THR, GC, IHF, DT ;
- atteinte multisystémique : cytopathie mitochondriale, CDG syndrome, déficit transaldolase ;
- hyperammoniémie : DCU, DOAG ;
- hypoglycémie : DOAG, CM, IHF, DT ;
- hyperlactatémie : CM, DOAG ;
- élévation alpha-fœtoprotéine : CM, THR ;
- anémie hémolytique à test de coombs négatif : Maladie de Wilson, DT, GC ;
- activation macrophagique : IHFet GC après exclusion des lymphohistiocytoses familiales.

En fonction des orientations étiologiques possibles à partir des résultats des premières évaluations, des examens de confirmation très spécifiques sont réalisés dans un second temps [6] :

- THR : succinyl acétone urinaire, fumaryl acétoacétate hydrolase sur fibroblaste ;
- GC : galactose-1-phosphate-uridyl-transférase érythrocytaire, étude génétique ;
- IHF : étude génétique, aldolase B hépatique ;
- CM : étude enzymatique de la chaîne respiratoire mitochondriale (foie, muscle, fibroblaste), déplétion ou mutation de l'ADN mitochondrial, étude génétique ;
- HN : IRM foie et pancréas. Autopsie ;
- DT : Excrétion des polyols urinaires, étude génétique ;
- CGG syndrome : isoélectrofocalisation des glycoprotéines, étude génétique ;
- DCU : acide orotique urinaire, étude génétique ;
- DOAG : étude de l'oxydation des acides gras sur leucocytes ou fibroblastes, étude génétique ;
- NPC : étude de l'estérification du cholestérol sur fibroblastes et étude génétique ;
- maladie de Wilson : étude génétique.

2. Traitement

2.1. Traitement non spécifique [2,3]

La situation d'IH, quelle que soit sa cause, expose toujours à des perturbations métaboliques (rétention hydrosodée, 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 multi-viscérale.

Prévenir les complications repose sur 3 groupes de mesures :

- un traitement symptomatique de base : restriction hydrosodée (2/3 des besoins de base), perfusion de sérum glucosé intraveineux (glycémie > 4 mmol/l) et prévention des hémorragies (vitamine K, protection gastrique) ;
- éviter les erreurs : arrêt immédiat de tout médicament non indispensable 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 à partir de quelques paramètres sanguins (transaminases, bilirubine totale et conjuguée, facteurs de l'hémostase) à prélever toutes les 6 heures.

2.2. Traitement spécifique

Certaines MHM sont accessibles à des traitements efficaces (Tableau I) qui permettent de contrôler l'IH et de stabiliser la maladie. Si la tolérance digestive le permet, une nutrition entérale hyper-énergétique doit être débutée pour bloquer le catabolisme et favoriser la renutrition. Elle doit exclure le fructose (saccharose) dans tous les cas et le galactose en période néonatale. Les apports protidiques et lipidiques sont fonction des étiologies suspectées [6].

3. Conclusion

Les causes d'insuffisance hépatiques métaboliques sont nombreuses et correspondent à des maladies rares. L'analyse d'une goutte de sang sur buvard par spectrométrie de masse en tandem permet d'orienter le diagnostic vers la plupart des maladies traitables. La prise en charge de ces patients doit se faire en coordination étroite avec un centre de transplantation hépatique pédiatrique et un centre labellisé MHM.

Références

1. Clayton PT. Diagnosis of inherited disorders of liver metabolism. *J Inher Metab Dis* 2003;26:135-46.
2. Bansal S, Dhawan A. Acute liver failure. *Indian J Pediatr* 2006;73:931-4.
3. Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005;81:1005-10.
4. 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.
5. Leonard JV, Morris AM. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006;95:6-14.
6. Clayton P. Inborn errors presenting with liver dysfunction. *Semin Neonatol* 2002;7:49-63.
7. 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.
8. Squires RH Jr, 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.
9. Whittington PF, Kelly S. Outcome of pregnancies at risk for neonatal hemochromatosis is improved by treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 2008;121:e1615-21.
10. Lee WS, Sokol RJ. Mitochondrial Hepatopathies: advances in genetics and pathogenesis. *Hepatology* 2007;45:1555-65.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Cardiomyopathie, Troubles du rythme, Maladies héréditaires du métabolisme, Bêta-oxydation des acides gras, Glycogénose

Conduite à tenir devant une cardiomyopathie ou un trouble du rythme

Management of metabolic cardiomyopathy and conduction defects in children

F. Labarthe*, F. Paoli, A. Chantepie

Service Pédiatrie R, Hôpital Clocheville, CHRU Tours, 49, bd Béranger, 37044 Tours Cedex 1. Université François-Rabelais, INSERM U921, Tours, France

Les pathologies cardiaques pédiatriques de cause métabolique sont rares mais graves. Il convient de mener une enquête minutieuse et rapide, et de se donner tous les moyens permettant un diagnostic précis, notamment si le pronostic vital est en jeu. L'enquête étiologique sera guidée par la symptomatologie cardiaque initiale, l'âge de révélation, les signes associés, l'enquête familiale (échographie cardiaque et ECG) et le mode suspecté de transmission [1,2]. Les complications cardiaques chroniques survenant dans le cadre d'une maladie héréditaire du métabolisme (MHM) déjà diagnostiquée ne seront pas abordées.

1. Orientations diagnostiques selon la clinique

1.1. Troubles du rythme

Un trouble du rythme cardiaque, auriculaire ou ventriculaire, peut être le symptôme révélateur d'une MHM. Il doit faire rechercher systématiquement l'existence d'une cardiomyopathie associée, l'enquête étiologique rejoignant alors celle de la cardiomyopathie (cf. en dessous). En l'absence de cardiomyopathie, les étiologies principales sont les anomalies de conduction ou les channelopathies, après exclusion d'une étiologie acquise (trouble ionique, intoxication, ...). Toutefois, certaines MHM, notamment les déficits de la β -oxydation des acides gras ou de la chaîne respiratoire, peuvent se révéler par un trouble du rythme apparemment isolé [1,3].

1.2. Cardiomyopathie hypertrophique

Une cardiomyopathie hypertrophique (CMH), sans obstacle à l'éjection du ventricule gauche, traduit l'existence d'une maladie du myocarde par défaut de production d'énergie, surcharge ou autre mécanisme (fig. 1). La recherche de signes associés permet souvent de guider le diagnostic.

1.2.1. Déficit de β -oxydation des acides gras

Il s'agit principalement des déficits de β -oxydation des acides gras à chaîne longue, de transmission autosomique récessive [3]. La physiopathologie de l'atteinte cardiaque associe une carence de production d'énergie et une accumulation de dérivés toxiques

des acides gras. Les premiers symptômes peuvent être présents dès la naissance, et généralement avant l'âge de 2 ans, sous la forme de cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée, et/ou de troubles du rythme. Un épanchement péricardique est parfois rapporté. Les décompensations sont favorisées par le jeûne ou une maladie infectieuse intercurrente, et fréquemment associées à une hypoglycémie hypocétosique, une atteinte musculaire et/ou hépatique. Le diagnostic est guidé par le dosage de la carnitine et du profil d'acylcarnitines dans le plasma et par la chromatographie des acides organiques urinaires, et est confirmé par la mesure d'activité enzymatique (fibroblastes, lymphocytes) et la recherche de mutations.

1.2.2. Déficit de la chaîne respiratoire

L'atteinte cardiaque est fréquente, sous forme de cardiomyopathie de tout type et/ou de troubles du rythme, et peut se révéler à tout âge, depuis la période anténatale jusqu'à l'âge adulte [1,4]. Elle peut être isolée, ou rentrer dans le cadre d'une atteinte multisystémique, touchant notamment les muscles et le système nerveux central, le foie, le rein ou les glandes endocrines. Le diagnostic est souvent suspecté devant une hyperlactacidémie avec augmentation du ratio lactate/pyruvate dans les atteintes multisystémiques, une hyperlactatorachie dans les atteintes du système nerveux central, mais la biologie peut être normale, particulièrement dans les atteintes cardiaques isolées. La confirmation se fait par une mesure de l'activité de la chaîne respiratoire, si possible sur les organes atteints. Une biopsie myocardique peut être nécessaire, notamment dans les formes cardiaques isolées. Une mutation de l'ADN mitochondrial ou nucléaire est parfois identifiée. Rappelons que le déficit en vitamine B1 (thiamine) engendre une cardiomyopathie avec acidose lactique par déficit secondaire de la phosphorylation oxydative, réversible par correction du déficit.

1.2.3. Maladies de surcharge

Les maladies de surcharge lysosomale et certaines glycogénoses peuvent être associées à une cardiomyopathie hypertrophique. La forme infantile de maladie de Pompe, ou glycogénose de type II, se révèle dès les premiers mois de vie par une hypertrophie ventriculaire gauche massive, avec un électrocardiogramme caractéristique associant un PR court, des complexes QRS géants et des anomalies de repolarisation, liés à l'accumulation intracellulaire

* Auteur correspondant.
 e-mail : labarthe@med.univ-tours.fr

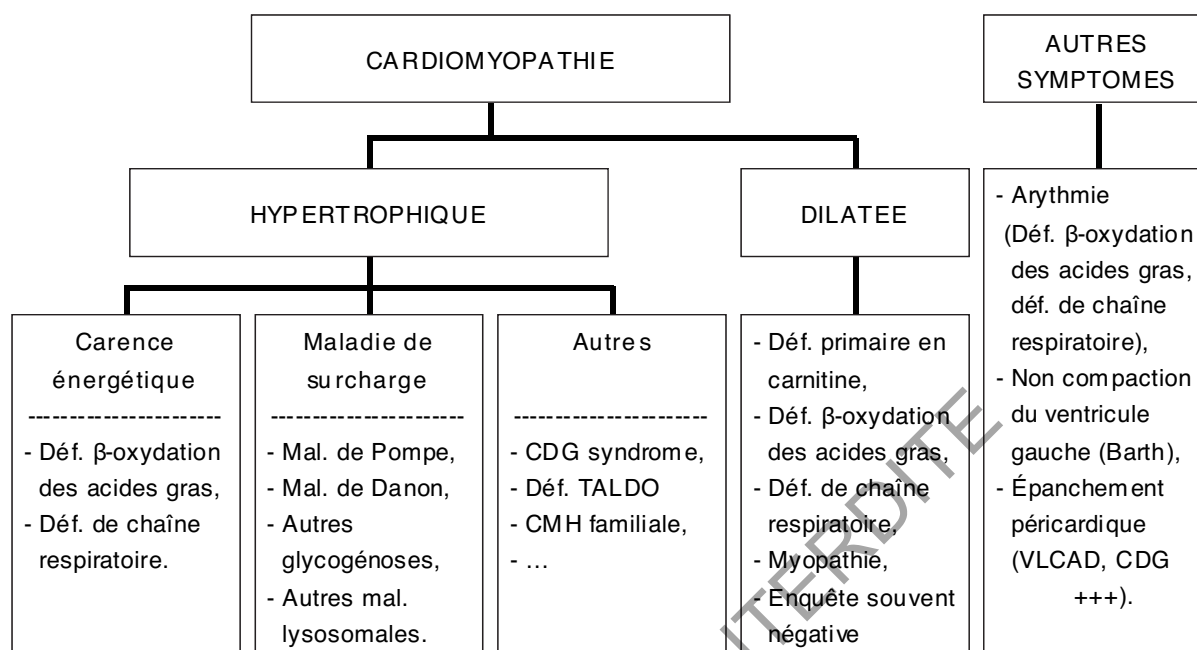


Figure 1. Étiologies métaboliques possibles en cas de pathologie cardiaque de l'enfant.

Déf. : déficit, Mal. : maladie, CDG : déficit de glycosylation, TALDO : transaldolase, VLCAD : acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à très longue chaîne.

de glycogène. Une atteinte musculaire est souvent associée, avec une hypotonie parfois sévère et une insuffisance respiratoire [5]. Le diagnostic est confirmé par la mesure de l'activité maltase acide dans le sang. Le pronostic a été profondément amélioré par l'enzymothérapie substitutive. La transmission est autosomique récessive.

La maladie de Danon rappelle la maladie de Pompe, avec une cardiomyopathie hypertrophique et une myopathie par surcharge glycogénique présentes dès les premières années de vie, et associées à un retard mental [6]. La transmission est liée à l'X. Le diagnostic, suspecté chez des garçons après élimination d'une maladie de Pompe, est confirmé par la mise en évidence d'une absence de protéine lysosomale LAMP-2 (fibroblastes, biopsie de muscle) ou d'une mutation dans le gène correspondant. Les femmes conductrices peuvent présenter une cardiomyopathie à minima à l'âge adulte. Il n'existe pas de traitement spécifique.

La plupart des autres maladies lysosomales peuvent présenter une atteinte cardiaque, sous forme d'atteinte valvulaire ou de cardiomyopathie : mucopolysaccharidoses, mucopolipidoses, gangliosidoses, ... [1]. L'enquête diagnostique est souvent guidée par la dysmorphie ou par les atteintes d'autres organes.

Enfin, certaines glycogénoses musculaires ± hépatiques présentent dès les premières années de vie une cardiomyopathie hypertrophique par surcharge glycogénique non lysosomale [1,7]. Le déficit en enzyme débranchante (type III) est associé à une hépatomégalie et des hypoglycémies de jeûne. L'atteinte musculaire squelettique apparaît plus tardivement. Le diagnostic est suspecté devant l'intolérance au jeûne et l'existence d'une hyperlactacidémie à l'état nourri, et est confirmé par la mesure d'activité enzymatique et/ou la recherche de mutations. La prise en charge nutritionnelle permet de prévenir les hypoglycémies mais est peu efficace sur

l'atteinte cardiaque. Il existe également des formes musculaires isolées, par exemple par déficit en enzyme branchante (type IV, cardiomyopathie dilatée le plus souvent) ou en phosphorylase b kinase.

1.2.4. Déficit de glycosylation (CDG)

Le CDG de type Ia, forme la plus fréquente de cette maladie de transmission autosomique récessive, s'accompagne volontiers d'une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée dès les premières années de vie, avec parfois un épanchement péricardique [8]. Les autres symptômes, tels que la dysmorphie et l'atteinte neurologique, orientent souvent le diagnostic, qui doit être confirmé par l'étude des isoformes de la transferrine et la recherche de mutations.

1.3. Cardiomyopathie dilatée

1.3.1. Déficit primaire en carnitine

Cette maladie de transmission autosomique récessive est due à un déficit du transporteur membranaire de la carnitine, responsable d'un déficit secondaire de β -oxydation des acides gras à chaîne longue. Elle se traduit par une cardiomyopathie dilatée dans les premières années de vie, associée à une myopathie à minima (augmentation des CPK), une atteinte hépatique (hyperammoniémie) et des hypoglycémies de jeûne [9]. Le diagnostic est suspecté devant une concentration plasmatique de carnitine effondrée alors que l'excrétion urinaire est maintenue par absence de réabsorption, et est confirmé par la mesure d'un défaut de captage de la carnitine par les fibroblastes et la recherche de mutations. Une supplémentation orale en carnitine permet la régression des symptômes.

1.3.2. Syndrome de Barth

Il est dû à un déficit en tafazzine, engendrant une anomalie de synthèse des cardiolipines et un déficit secondaire de la chaîne respiratoire. Cette maladie liée à l'X touche les garçons et est responsable d'une atteinte multisystémique associant d'une manière variable une cardiomyopathie dilatée, une myopathie, une neutropénie cyclique ou permanente, une acidurie 3-méthyl-glutaconique et un cholestérol abaissé. Un aspect particulier de non compaction du ventricule gauche, correspondant à un aspect spongieux du myocarde avec trabéculations trop visibles, a été parfois rapporté et est hautement évocateur. Le diagnostic peut être rapidement étayé par une analyse des cardiolipines sur buvard de type Guthrie [10], et est confirmé par la recherche d'une mutation.

1.3.3. Autres

Une cardiomyopathie dilatée peut se rencontrer dans d'autres MHM, telles que les déficits de β -oxydation des acides gras à chaîne longue, de la chaîne respiratoire ou de glycosylation [2-4,8]. Un épanchement péricardiaque est parfois associé. Enfin, une cardiomyopathie peut se rencontrer dans d'autres MHM, par exemple certaines aciduries organiques (notamment acidurie propionique) ou dans les déficits en transaldolase (cardiomyopathie souvent hypertrophique associée à une atteinte hépatique), mais n'est généralement pas au premier plan des symptômes cliniques.

2. Prise en charge initiale

Le bilan métabolique et la thérapeutique initiale seront guidés par l'enquête étiologique, basée sur les symptômes cardiologiques, l'âge, la recherche de signes associés (notamment musculaires, hépatiques, neurologiques ou dysmorphiques) et d'autres membres atteints dans la famille, en considérant en priorité les maladies accessibles à un traitement. En l'absence d'autres atteintes, une cardiomyopathie isolée doit faire rechercher un déficit de β -oxydation des acides gras ou un déficit de la chaîne respiratoire (Tableau I). Si le pronostic vital est engagé, il faut savoir stocker du matériel pour mener à terme le diagnostic.

Tableau I
Prélèvements métaboliques devant une cardiomyopathie ou un trouble du rythme d'allure primitive

Sang	Carnitine (plasma), profil acylcarnitines (buvard ou plasma), lactate, pyruvate, points redox à jeun et à l'état nourri, activité maltase acide (cardiomyopathie hypertrophique).
Urines	Chromatographie des acides organiques.
En cas de décès imminent	ADNthèque (tube EDTA), sérothèque, buvard sang, lymphoblastes, biopsie de peau (culture fibroblastes), biopsie muscle, foie, \pm cœur congelés dans l'azote, congeler des urines.

Le traitement initial est adapté en fonction de l'étiologie présumée. Ainsi, le traitement d'une suspicion de déficit de β -oxydation fait appel, en plus des manœuvres non spécifiques de réanimation, à une perfusion de sérum glucosé concentré (jusqu'à 15-20 mg/kg/min de glucose pour un nouveau-né) avec éviction des acides gras à longue chaîne et supplémentation modérée en carnitine (10-25 mg/kg/jour). Les autres traitements spécifiques peuvent souvent attendre la confirmation du diagnostic.

3. Conclusion

Une cardiomyopathie ou un trouble du rythme cardiaque peuvent être les signes révélateurs d'une MHM chez l'enfant. L'enquête étiologique est guidée par la présentation clinique et la recherche de signes associés et il faut savoir stocker des prélèvements adaptés si le pronostic vital est engagé. Un diagnostic précoce et précis permet de proposer une prise en charge adaptée de l'enfant et de sa famille.

Références

- Gilbert-Barness E. Review: Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:15-34.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296:1867-76.
- Bonnet D, Martin D, Pascale De L, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999;100:2248-53.
- Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, et al. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 2003;24:280-8.
- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2006;8:267-88.
- Yang Z, McMahon CJ, Smith LR, et al. Danon disease as an under-recognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Circulation* 2005;112:1612-7.
- Shin YS. Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:115-20.
- Gehrmann J, Sohlbach K, Linnebank M, et al. Cardiomyopathy in congenital disorders of glycosylation. *Cardiol Young* 2003;13:345-51.
- Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:42-51.
- Kulik W, van Lenthe H, Stet FS, et al. Bloodspot assay using HPLC-tandem mass spectrometry for detection of Barth syndrome. *Clin Chem* 2008;54:371-8.

Méthodologie de l'analyse des soins sub-optimaux

Methodological approaches to study sub-optimal care in children

E. Launay¹, C. Gras-le Guen¹, A. Martinot², M.-H. Bouvier-Colle³, M. Chalumeau^{3,4*}

¹Clinique médicale et service d'urgences pédiatriques, Hôpital Mère-Enfant, 8 quai Moncoussu, 44000 Nantes, France

²Unité d'urgences pédiatriques et de maladies infectieuses, Hôpital R. Salengro, CHU de Lille, Université de Lille-2, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France

³Inserm U149, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

⁴Service de pédiatrie générale, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Université Paris-Descartes, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Soins sub-optimaux, Mortalité-morbidité, Audit clinique, Enquête confidentielle avec comité d'experts

Les industries « à risque » comme l'aéronautique ou le nucléaire civil ont développé depuis des décennies des méthodes pour réduire les accidents dont les conséquences sont souvent catastrophiques en termes de vies humaines. La principale méthode utilisée est appelée AMDE (analyse des modes de défaillance et de leurs effets) et se décompose en quatre grandes étapes : recensement des défaillances, recherche des causes, étude des effets et recensement des moyens de détection [1]. L'objectif de cette méthode est de définir un plan d'action pour éviter à l'avenir des accidents, tout en maintenant une analyse de l'impact des actions menées pour les ajuster au fur et à mesure. La médecine est une discipline où les défaillances peuvent aussi aboutir à des catastrophes (en termes de décès ou de morbidité), comme dans les industries « à risque ». Ainsi, un rapport de l'*Institute of Medicine* publié en 2000 indiquait que les soins sub-optimaux étaient entre la 3^e et la 8^e cause de mortalité aux USA et suggérait une analyse systémique de ces soins sub-optimaux afin d'améliorer l'état de santé global de la population [2]. Une telle entreprise nécessite, comme pour l'industrie, une méthodologie adaptée aux particularités de la discipline, ici médicale.

1. La nécessité de critères explicites

En 1996, Westerling et al. ont analysé 65 études des facteurs de mortalité évitable dans différents domaines de la médecine et ont souligné la disparité des méthodes utilisées pour évaluer l'évitabilité des décès avec pour conséquence des difficultés d'interprétation des résultats et/ou une impossibilité de comparaison [3]. Ces difficultés ont abouti à une controverse sur les conclusions du rapport de l'*Institute of Medicine* sur l'évitabilité des décès [4]. Ainsi la démarche d'évaluation des soins nécessite au préalable le choix d'un référentiel de soins dits « optimaux ». Ceux-ci doivent être fondés dans la mesure du possible sur le plus haut niveau de preuve reconnu par les professionnels de santé établi à partir de données récentes, validées, tenant compte de la réglementation

et selon des critères concrets et observables, ou à défaut sur un accord professionnel [1].

2. Trois principaux types d'approche

Les démarches d'amélioration de la qualité des soins existent dans tous les établissements de santé et souvent une approche empirique est suffisante. Cependant, certains problèmes, notamment liés à des exigences de qualité et de sécurité très élevées, requièrent le recours à des méthodes structurées. Ces différentes méthodes et outils d'amélioration de la qualité ont été décrits en détail par l'ANAES puis l'HAS [1]. Nous présenterons très synthétiquement deux des principales méthodes utilisables couramment dans le cadre de l'activité de soin (la revue de mortalité-morbidité et l'audit clinique) et nous détaillerons celle correspondant plutôt à une activité de recherche (l'enquête confidentielle).

2.1. Revue de mortalité-morbidité (RMM)

La RMM a pour objectif l'analyse, le plus souvent au sein d'un service, de tous les décès et de certains accidents morbides pré-déterminés ou non. L'analyse se fait avec l'ensemble des médecins du service et éventuellement ceux d'autres équipes et des membres du personnel non médical. L'objectif est de « porter un regard critique sur la façon dont le patient a été pris en charge, de s'interroger sur le caractère évitable de l'événement et rechercher collectivement les causes de la défaillance survenue lors de la prise en charge » [1]. En pratique, chaque dossier de patient est présenté à la RMM après qu'un membre de l'équipe en ait réalisé la synthèse. Le groupe doit rechercher des actions d'amélioration de la qualité des soins afin d'éviter que l'évènement indésirable ne se reproduise.

2.2. Audit clinique

L'audit clinique est une méthode d'évaluation des pratiques par comparaison à des références admises. Sa principale caractéristique est de mesurer les écarts entre la pratique observée et la pratique attendue [1]. Bien que l'audit puisse être global et alors souvent mené par des pairs extérieurs, il est recommandé de réaliser des audits sur

* Auteur correspondant.
e-mail : martin.chalumeau@svp.aphp.fr

des pathologies ou des actes homogènes avec des critères pré-définis [1]. L'audit clinique permet d'évaluer la prise en charge globale d'un patient, un thème transversal ou encore le fonctionnement d'un service. L'audit se déroule en 6 étapes : choix du thème, choix des critères, choix de la méthode de mesure, recueil des données, analyse des résultats et plan d'actions d'amélioration et réévaluation. Bien que de nombreuses publications médicales se réfèrent à la méthodologie de l'audit, celui-ci ne devrait pas avoir de visée de recherche notamment car ses résultats ne sont pas généralisables à d'autres services [5]. Cependant, lorsque l'audit prend un caractère national, il se rapproche d'une démarche scientifique. Par exemple, une équipe londonienne a audité prospectivement les pratiques de prise en charge du sepsis chez l'enfant en comparaison avec les recommandations du *Pediatric Advanced Life Support manual* sur l'ensemble du territoire anglais [6]. Parmi les 200 enfants étudiés, 62 % n'avaient pas reçu les soins recommandés dans les référentiels en termes de remplissages vasculaires et d'inotropes.

2.3. L'enquête confidentielle avec comité d'experts (ECCE)

L'ECCE est l'étude systématique d'un événement grave précisément défini, réalisée à distance de l'évènement, pour en faire l'analyse médicale objective et notamment pour étudier précisément le parcours de soins d'un patient [7]. Le caractère confidentiel est assuré vis-à-vis des personnes (malades et soignants) et des structures de soins impliquées, et durant l'analyse de l'optimalité des soins réalisée par comparaison à des soins de références [7]. Cette analyse de l'optimalité des soins est menée par un groupe de spécialistes (comité d'experts) extérieurs à l'évènement mais concernés par la question (pairs) [7]. Comme pour les méthodes précédentes, l'objectif est d'établir un bilan, tirer des leçons et émettre un avis ou des recommandations destinés à un large public médical et de décideurs de santé publique pour à l'avenir améliorer les soins [7]. L'un des apports spécifiques de l'ECCE est son caractère didactique car elle permet à des soignants, qui sont par définition peu ou pas confrontés à des événements rares, de se préparer à affronter ces situations. Cette méthode a été développée historiquement dans le domaine de l'obstétrique [7]. La lourdeur de la mise en place d'enquête confidentielle ne permet de les envisager que pour des événements rares et graves, même hétérogènes, et dans le cadre de programme de recherche et de politiques nationales comme cela est le cas pour les décès maternels.

3. Quelques aspects méthodologiques des enquêtes confidentielles

3.1. Le support

L'ECCE sur les décès maternels se base sur un questionnaire détaillé pré-défini visant à reconstituer le parcours d'une patiente, associé à une copie anonymisée des éléments clefs du dossier médical. Ce support est préparé par un binôme anesthésiste-obstétricien après entretien avec les acteurs sur le lieu du décès [7]. Ce système évite la perte et la déformation des informations pouvant se produire lors de la retranscription des dossiers médicaux en fiche de synthèse comme cela a été fait par exemple dans une étude anglaise sur l'évaluation de la prise en charge des méningococcies chez l'enfant [8].

3.2. Indépendance des experts

Les experts, d'origines professionnelles diverses, pourront être regroupés en panel [7, 8], les conclusions seront alors collégiales après discussion autour du dossier, comme dans l'ECCE sur les

décès maternels. Cela permet une bonne cohérence de l'expertise à condition que la discussion soit libre entre les experts sans « pression hiérarchique » entre eux. Les experts peuvent également être indépendants les uns des autres, pour éviter l'influence des experts sur leurs évaluations respectives. Cependant, pour être concluant, ce système demande une bonne cohérence entre les experts qui peut être améliorée a priori par un *training* sur quelques dossiers et par la formalisation des critères qui définiront les soins sub-optimaux, et être évaluée a posteriori par un coefficient d'accord.

3.3. Évolution et issue à l'aveugle

Il a été montré que la connaissance de l'évolution et de l'issue pouvait influencer sur le jugement de l'optimalité des soins [9]. Afin d'être le plus objectif possible, il convient donc de laisser si possible les experts à l'aveugle de l'évolution et de l'issue. En ce qui concerne l'issue, il faut réfléchir à cet aveugle très tôt, dès les premiers contacts avec les experts, qui ne doivent pas savoir s'ils analysent des issues favorables ou défavorables pour les patients. Quant à l'aveugle concernant l'évolution, les événements cliniques peuvent être dévoilés aux experts heure par heure afin qu'ils rendent leurs conclusions sur l'optimalité des soins au fur et à mesure. Cela a par exemple été fait dans l'étude de Ninis et al. sur la prise en charge des méningococcies de l'enfant en Grande-Bretagne [8].

4. Préparer l'action

L'objectif de la démarche d'analyse des soins sub-optimaux est l'amélioration de la santé des populations par l'amélioration des soins délivrés principalement par des actions de formation (des parents ou des soignants) toujours longues et difficiles. Il est donc nécessaire d'identifier les cibles pertinentes, c'est-à-dire des soins sub-optimaux « assez » fréquents et dont on peut espérer que la correction sera associée à une amélioration de la mortalité ou de la morbidité.

4.1. Identifier une typologie de soins sub-optimaux

Il est donc important dans un premier temps de classer les soins sub-optimaux pour en identifier une typologie. L'*Institute of Medicine* propose une classification permettant de distinguer les défaillances diagnostiques, thérapeutiques, préventives ou encore logistiques [2, 10]. Cependant la distinction entre ces différents types de soins sub-optimaux n'est pas toujours facile a posteriori et elle est en partie empirique. Par exemple, l'absence de remplissage vasculaire adéquat devant des signes de sepsis sévère doit-elle être considérée comme une sous-évaluation de la gravité de l'état clinique de l'enfant (sepsis non diagnostiqué) ou un soin sub-optimal de nature thérapeutique (sepsis diagnostiqué mais insuffisamment traité) ? Ces différentes possibilités ciblent des mécanismes de défaillance et donc des actions de corrections différents. La distinction entre ces mécanismes suppose que les histoires cliniques et les actions thérapeutiques soient le plus détaillées possibles dans les dossiers évalués et dans l'idéal que les soignants ayant exécuté ces actions soient re-interviewés a posteriori ce qui pose des problèmes éthiques.

4.2. Étudier la relation soins sub-optimaux/issue

Dans un deuxième temps, il faut essayer d'apporter des éléments de preuve dans la relation causale entre la présence de soins sub-optimaux et l'issue défavorable pour le patient. La prudence est ici nécessaire car seule une méthodologie expérimentale de type

essai randomisé permettrait d'établir une relation causale, ce qui est éthiquement impossible. Une approche observationnelle par comparaison des groupes à issue favorable ou défavorable peut être utilisée mais elle est sujette à des biais principalement liés à l'état de gravité initiale. Ces biais peuvent être pris en compte en partie soit a priori par des méthodes d'appariement, soit a posteriori par des méthodes d'ajustement si des critères de gravité initiaux sont connus, comme cela a été fait dans l'étude de Ninis et al. où les patients étaient appariés selon un score de gravité [8].

5. Conclusion

Comme pour toutes les études épidémiologiques observationnelles, la méthodologie de l'évaluation des soins sub-optimaux et notamment celle des études confidentielles avec comité d'experts est une recherche du moins mauvais compromis entre des contraintes opposées de rigueur scientifique et de faisabilité. Certains éléments sont cependant absolument nécessaires : respect total de la confidentialité, choix de référentiels indiscutables, adhésion des équipes soignantes et objectif d'amélioration des soins par des actions pratiques.

Références

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Méthodes et Outils des démarches qualité pour les établissements de santé. 2000. Disponible en ligne à l'adresse : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methodes.pdf>. Consulté le 15/12/2008.
2. Committee on Quality of Health Care in America. Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS, Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. National Academy Press 2000.
3. Westerling R. Studies of avoidable factors influencing death: a call for explicit criteria. *Qual Health Care* 1996;5:159-65.
4. McDonald CJ, Weiner M, Hui SL. Deaths due to medical errors are exaggerated in Institute of Medicine report. *JAMA* 2000;284:93-5.
5. Wilson A, Grimshaw G, Baker R, et al. Differentiating between audit and research: postal survey of health authorities' views. *Br Med J* 1999;319:1235.
6. Inwald DP, Tasker R, Peters MJ, et al. Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom – the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009. Published Online First: 8 January 2009. doi:10.1136/adc.2008.153064.
7. Bouvier-Colle MH. Enquêtes confidentielles avec comités d'experts : une méthode d'évaluation des soins. L'exemple de l'obstétrique. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2002;50:203-17.
8. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *Br Med J* 2005;330:1475-82.
9. Bradfield A, Wells GL. Not the same old hindsight bias: outcome information distorts a broad range of retrospective judgments. *Mem Cognit* 2005;33:120-30.
10. Rubin G, George A, Chinn DJ, et al. Errors in general practice: development of an error classification and pilot study of a method for detecting errors. *Qual Saf Health Care* 2003;12:443-7.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Soins sub-optimaux,
Infections bactériennes

Soins sub-optimaux dans la prise en charge initiale des infections bactériennes sévères

Sub-optimal care during the initial treatment of severe
bacterial infection in children

E. Launay^{1,5}, A. Martinot², R. Assathiany³, G. Bréart⁴, M. Chalumeau^{4,5*},
C. Gras-le Guen¹

¹Clinique médicale et service d'urgences pédiatriques, Hôpital Mère-Enfant, 8, quai Moncoussu, 44000 Nantes, France

²Unité d'urgences pédiatriques et de maladies infectieuses, Hôpital R.-Salengro, CHU de Lille, Université de Lille-2, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France

³AREPEGE, Association pour la Recherche et l'Enseignement en Pédiatrie Générale, Issy-les-Moulineaux, France

⁴Inserm U149, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

⁵Service de pédiatrie générale, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Université Paris-Descartes, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

1. Pourquoi étudier les infections bactériennes sévères ?

En 1999, l'*Institute of Medicine* estimait que les soins sub-optimaux étaient entre la 3^e et la 8^e cause de mortalité aux USA et suggérait une analyse de ces soins sub-optimaux afin d'améliorer l'état de santé global de la population [1]. Malheureusement, ce rapport n'offrait pas une analyse des causes de décès liés à des soins sub-optimaux par groupe d'âge. Les infections bactériennes sévères (IBS) constituent un groupe d'affection qui est un bon candidat à l'étude des soins sub-optimaux en pédiatrie. En effet, les IBS sont l'une des premières causes de mortalité des patients de moins de 15 ans en France [2], et la deuxième cause de morbidité et de mortalité chez l'enfant aux USA [3]. Par ailleurs, les premiers symptômes des IBS sont peu spécifiques, se limitent souvent à une fièvre isolée notamment chez les plus jeunes patients, et pourraient donc être source de retards diagnostiques et thérapeutiques [4]. De plus, il existe des recommandations standardisées pour le diagnostic et le traitement de ces IBS qui ont été publiées et largement diffusées depuis de nombreuses années. Enfin, il a été démontré que la détection précoce et la rapidité de la prise en charge adaptée des IBS (notamment l'administration précoce d'une antibiothérapie adaptée et d'un soutien hémodynamique) réduisaient très significativement leur morbidité et leur mortalité chez l'adulte et l'enfant [5, 6].

2. Référentiels existants

L'évaluation de l'optimalité des soins nécessite au préalable la définition de soins de référence. Dans le cas des IBS, il existe des référentiels nationaux et internationaux concernant le purpura

fulminans [7] et le sepsis de l'enfant [8]. Le conseil supérieur d'hygiène publique a ainsi envoyé une circulaire à tous les médecins français recommandant l'administration immédiate, devant « tout malade présentant des signes infectieux et à l'examen clinique, lorsqu'il a été totalement dénudé, un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 millimètres », d'une première dose par voie parentérale d'un traitement antibiotique approprié aux infections à méningocoques (amoxicilline, céfotaxime ou ceftriaxone) [7]. Grâce à un comité international d'experts [8], le « sepsis » est maintenant clairement défini (présence d'au moins 2 des signes suivant dans un contexte de suspicion d'infection : tachycardie ou bradycardie, fièvre > 38,5° C ou hypothermie < 36° C, polypnée, hyperleucocytose ou leucopénie) ainsi que sa prise en charge (stabilisation hémodynamique par remplissage par des bolus de 20 ml/kg de cristalloïdes sur 5 à 10 minutes, vasopresseurs en cas d'échec et antibiothérapie adaptée dans l'heure suivant le diagnostic) [6]. Ces différents référentiels peuvent donc être une base à l'évaluation de l'optimalité des soins dans la prise en charge précoce des IBS de l'enfant.

3. Trois études anglo-saxonnes

Nadel et al. ont conduit une étude de cohorte prospective monocentrique dans un service pédiatrique londonien de 1992 à 1994 qui a évalué l'optimalité de la prise en charge initiale (avant l'arrivée en réanimation) des enfants atteints de méningococcie [9]. Les données étaient recueillies par l'interrogatoire direct des parents quelques heures après l'admission et par relecture des dossiers médicaux. Les auteurs ont préalablement défini, en utilisant les référentiels disponibles à l'époque, les symptômes et les signes cliniques de méningococcie qui devraient alerter les parents et les médecins, et les pratiques optimales une fois le diagnostic

* Auteur correspondant.
e-mail : martin.chalumeau@syp.aphp.fr

fait. Parmi les 54 enfants inclus, 30 % avaient un retard au premier recours médical en raison de la non-reconnaissance des signes d'alerte par les parents, 70 % de ceux qui avaient un purpura à la première consultation médicale n'avaient pas reçu d'antibiotique en pré-hospitalier et 54 % ont reçu un traitement hospitalier initial sub-optimal (remplissage inadapté...). Les auteurs concluaient à la fréquence élevée des soins sub-optimaux dans la prise en charge des méningococcies de l'enfant mais étaient très prudents sur une éventuelle relation causale avec l'issue pour ces patients.

La deuxième étude concernant les méningococcies a été conduite par la même équipe anglaise entre 1997 et 1999 [10] et visait plus particulièrement à évaluer les conséquences des soins sub-optimaux sur le devenir à court terme des enfants atteints de méningococcie. Cette étude nationale rétrospective a analysé les dossiers des enfants hospitalisés pour méningococcie et a comparé les enfants décédés à 3 témoins survivants à leur infection, appariés sur l'âge. Les dossiers médicaux anonymisés des enfants ont été soumis à 4 experts sous forme de retranscription heure par heure des symptômes et des constantes vitales pour les 24 premières heures après l'admission à l'hôpital, à l'aveugle de l'issue pour l'enfant. À chaque heure, en s'appuyant sur des référentiels de la littérature (par exemple le *Pediatric advance life support manual*), les experts devaient proposer leurs diagnostics, statuer sur les complications éventuellement présentes et suggérer *a posteriori* une prise en charge considérée comme optimale. Les experts devaient également définir le degré de gravité à l'admission en utilisant le *Glasgow meningococcal septicaemia prognostic score*, afin de permettre d'ajuster les résultats sur la gravité initiale des patients. L'évaluation des dossiers se faisait alors par comparaison entre la prise en charge recommandée par les experts et celle observée heure par heure. Par exemple, un décalage d'une heure entre le temps du diagnostic fait *a posteriori* par les experts et le temps du diagnostic fait par les médecins en charge de l'enfant était considéré comme un soin sub-optimal. La fréquence des soins sub-optimaux était beaucoup plus élevée parmi les 143 enfants décédés que les 355 enfants survivants, par exemple pour l'absence de diagnostic des complications de la méningococcie (40 % vs 22 %), le remplissage insuffisant (24 % vs 11 %), ou l'absence de recours aux inotropes (44 % vs 14 %). Ces deux premiers types de soins sub-optimaux restaient significativement associés à une issue défavorable après ajustement sur le sérotype du méningocoque et la gravité initiale mesurée par le score pronostique. Au moins un soin sub-optimal était présent dans la prise en charge de 75 % des enfants décédés versus 45 % des enfants survivants. Les auteurs concluaient qu'une relation entre l'optimalité des soins et l'issue des patients était établie dans leur étude.

Des auteurs américains ont également cherché à évaluer l'impact de la qualité des soins sur le devenir des enfants atteints d'infections bactériennes sévères au stade de choc septique sans se limiter aux méningococcies [5]. Il s'agissait d'une étude rétrospective à partir des dossiers de transfert par une équipe de transports pédiatriques spécialisés d'hôpitaux périphériques vers un centre hospitalier pédiatrique en Pennsylvanie entre 1993 et 2001. Les soins prodigués étaient évalués en fonction de leur adéquation au *Pediatric advanced life support manual*. Parmi les 91 enfants en choc septique étudiés, 45 % avaient reçu un remplissage approprié au cours de la prise en charge avant leur arrivée dans le centre de référence et seulement 30 % avaient été réanimés de manière optimale. Les enfants dans les situations cliniques les plus graves (en choc persistant, c'est-à-dire en absence de normalisation

de la pression artérielle systolique et du temps de recoloration capillaire) avaient reçu moins souvent des remplissages optimaux (25 % vs 45 %). Après ajustement sur la gravité évaluée par le score PRISM, chaque heure de choc persistant était associée à une augmentation de la probabilité de décès avec un odd-ratio de 1,5 (intervalle de confiance à 95 % 1,0-2,2).

Ces trois études ont mis en évidence une fréquence élevée des soins sub-optimaux dans certaines situations d'IBS de l'enfant, ont permis de définir quelques-unes de leurs caractéristiques, et suggèrent une relation avec l'issue de ces IBS. Ces études ont cependant plusieurs limites : restriction à la méningococcie [9, 10], à la prise en charge hospitalière [5, 10], recrutement monocentrique [5, 9], absence d'experts indépendants pour évaluer l'optimalité des prises en charge [5, 9, 10], restriction à la prise en charge hémodynamique pour définir le caractère optimal des soins [5].

4. L'étude nantaise

Une enquête confidentielle rétrospective en population a évalué la fréquence des soins sub-optimaux dans la prise en charge d'enfants décédés d'IBS entre janvier 2000 et mars 2006 dans deux départements : Vendée et Loire Atlantique. L'optimalité des soins a été évaluée indépendamment par un pédiatre libéral et un pédiatre hospitalo-universitaire qui ont analysé des fiches anonymes de synthèse horodatées mentionnant les symptômes présentés par les enfants ainsi que les actions menées en réponse par les parents et les médecins. Ces fiches ne comportaient aucune information sur le diagnostic final, ni sur l'issue pour les patients et les critères d'inclusion des patients n'étaient pas connus des experts. Parmi les 21 enfants décédés étudiés, l'âge médian était de 2 ans (écart inter-quartile 0,8-2,8) et les germes en cause : *Neisseria meningitidis* (57 %), *Streptococcus pneumoniae* (14 %), et *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*. L'évaluation de l'optimalité des prises en charge a conclu à un retard des parents au recours médical dans 33 % des cas, principalement en raison de l'absence de consultation devant un purpura, une altération de la vigilance, une hypotonie ou une fièvre élevée persistante depuis plus de 48 heures. Les prises en charge médicales ont été considérées sub-optimales dans 71 % des cas, en raison de 35 défauts différents : 31 % de nature diagnostique, 57 % thérapeutique. Les typologies d'erreur les plus fréquentes étaient la sous-évaluation de la gravité initiale (29 %), le retard à l'administration du traitement adapté (38 %). L'antibiothérapie n'était administrée que dans 20 % des cas concernés par la circulaire sur le purpura fulminans et le remplissage vasculaire en cas de sepsis était absent (24 %), insuffisant (24 %), et/ou non renouvelé malgré son échec (14 %). Cette étude préliminaire se poursuit par la comparaison à un groupe d'enfants atteints d'IBS mais non décédés et par une étude prospective multicentrique dans la région Grand-Ouest.

5. Conclusion

La fréquence des soins sub-optimaux dans la prise en charge initiale des IBS est élevée dans les rares études disponibles, sans qu'il soit possible d'établir un lien de causalité entre la non optimalité initiale des soins et l'issue pour les patients. Si ce lien de causalité était démontré par les études en cours, la typologie assez standardisée de ces soins sub-optimaux devrait inciter à des campagnes de formation pour les parents (importance

d'une consultation rapide en cas de symptômes précoces de sepsis), et les médecins ambulatoires (administration précoce d'antibiotiques) et hospitaliers (identification précoce du sepsis et remplissage précoce).

Références

1. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system. National Academy Press 2000.
2. INSEE. Principales causes de décès des jeunes et des enfants. Disponible à l'adresse : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=natccjo6206. Consulté le 15 février 2007.
3. Watson R, Carcillo J. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:53-5.
4. Thompson M, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367:397-403.
5. Han Y, Carcillo J, Dragotta M, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003;112:793-9.
6. Dellinger R, Levy M, Carlet J, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
7. Conseil supérieur d'hygiène publique. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 10 mars 2000. Disponible en ligne : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_100300_meningite_01.htm. Consulté le 24 décembre 2007.
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
9. Nadel S, Britto J, Booy R, et al. Avoidable deficiencies in the delivery of health care to children with meningococcal disease. *J Accid Emerg Med* 1998;15:298-303.
10. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *Br Med J* 2005;330:1475.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : VIH, Grossesse, Allaitement,
Antirétroviraux

Infection par le VIH de l'enfant, aspects nord-sud

HIV infection in children. A South-North perspective

S. Blanche^{1*}, J. Tricoire², au nom de l'ensemble des participants

¹Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, ²Hôpital Purpan, Toulouse, France

La transmission du VIH de la mère à l'enfant est le mode d'infection quasi exclusif de l'enfant. Le risque de contamination horizontale, mal évalué, n'a pas totalement disparu dans les pays du Sud : il peut s'agir de transfusions sanguines insuffisamment sécurisées ou d'utilisation de matériel à usage médical ou traditionnel mal stérilisé. Le viol présente aussi un risque réel pour l'enfant. L'épidémiologie pédiatrique est donc parallèle à celle de l'adulte, mais l'efficacité de la prévention de la transmission mère-enfant – quasi-totale au Nord depuis quelques années, encore très imparfaite au Sud – accentue le dramatique fossé Nord-Sud. L'OMS estimait fin 2007 qu'environ 2 millions d'enfants étaient infectés par le VIH avec 420 000 nouvelles infections dans l'année et 290 000 décès. La proportion de femmes enceintes séropositives pour le VIH est de l'ordre de 3 à 8 % en Afrique de l'ouest et centrale, contre 15 à 30 % en Afrique australe.

1. Transmission mère-enfant

En l'absence de toute prophylaxie, environ 15 à 20 % des mères transmettent le VIH-1 à l'enfant en pré ou péri-partum, auquel il faut rajouter un risque additionnel de 10 à 15 % par l'allaitement. La physiopathologie de la transmission n'est pas univoque. Une contamination in utero est possible mais minoritaire. Elle est favorisée par l'existence d'une chorioamniotite, mais aussi par une réplication virale maternelle très élevée telle qu'on peut l'observer en situation de primo-infection ou à un stade avancé de la maladie. Pour la majorité des enfants toutefois la contamination intervient en per-partum, probablement à l'occasion de micro-transfusions materno-fœtales fréquentes durant le travail. Là encore, le niveau de réplication virale maternelle est le facteur de risque essentiel de contamination de l'enfant bien qu'il n'y ait pas de seuil en-dessous duquel la transmission n'interviendrait pas. Les conditions d'accouchement, essentiellement la durée d'ouverture de l'œuf, peuvent favoriser le risque de transmission. Le rôle potentiellement infectant du passage de la filière génitale est probablement modeste : la pratique d'une césarienne ne diminue le risque de transmission que si elle est pratiquée avant le début du travail. Enfin, la prématurité est fortement associée à l'infection de l'enfant sans qu'il soit possible d'affirmer que c'est la prématurité et ses cofacteurs

qui induisent l'infection ou l'inverse. Depuis une dizaine d'années, la prophylaxie de la transmission par antirétroviraux s'est révélée remarquablement efficace, puisque le risque de transmission dans des conditions optimales de prise en charge d'une mère et de son enfant est désormais quasi-nul. Les risques liés aux conditions obstétricales disparaissent d'ailleurs sous traitement antirétroviral optimal. La première étape de cette prophylaxie est le dépistage de l'infection par le VIH suffisamment tôt durant la grossesse. Celui-ci est désormais bien mis en place dans les pays du Nord, mais reste un obstacle majeur dans les pays du Sud, tant dans l'organisation matérielle (proposition puis réalisation du test, récupération du résultat, délivrance du résultat, connexion avec la décision thérapeutique) que dans l'acceptabilité de la femme. Le risque de stigmatisation et ses conséquences personnelles, familiales, sociales sont encore très forts dans de nombreuses régions du monde. Le principe général de la prévention de la transmission durant la grossesse repose désormais sur l'administration d'une association triple d'antirétroviraux débutée en général au début du troisième trimestre de grossesse et maintenue jusqu'à l'accouchement de façon à obtenir durant cette période critique pour la transmission à l'enfant une réplication virale maternelle indétectable. Si la mère est déjà traitée ou doit être traitée dès le début de la grossesse, le traitement maternel est maintenu ou initié sans délai en tenant compte des rares contre-indications médicamenteuses identifiées à ce jour. Des programmes alternatifs ont été développés pour être proposés, faute de mieux lorsque ce traitement de référence n'est pas disponible ou impossible à mettre en place dans des pays ou régions où l'accès aux soins est limité. Ces programmes « simplifiés » dans leur durée et l'intensité de l'inhibition de la réplication virale maternelle s'avèrent tout de même remarquablement efficaces. Ainsi les recommandations de l'OMS éditées en 2006, basées sur une monothérapie de Zidovudine associée en per-partum à une dose unique de Névirapine, permettent d'obtenir un taux de transmission (hors allaitement) de l'ordre de 3 à 4 % contre plus de 20 % (hors allaitement) en l'absence de traitement. Une dose unique de Névirapine seule est même capable de diminuer de moitié ce risque et reste encore largement utilisée. Cette solution la plus simple ne devrait toutefois être réservée que lorsqu'il s'avère réellement impossible de faire plus. Outre leur efficacité médiocre, les régimes courts basés sur l'utilisation de la Névirapine monodose induisent un risque de sélection de mutants importants sur le virus maternel. Une co-médication antirétrovirale par bithérapie (zidovudine-lamivudine

* Auteur correspondant.
e-mail : blanche@necker.fr

ou plus récemment ténofovir-emtricitabine) poursuivie quelques jours après le travail réduit ce risque d'acquisition de résistance et a été incluse dans les recommandations de l'OMS. Le risque de transmission à l'enfant est le même pour les différents sous-types du virus HIV-1 (groupe A,B,C ou souche recombinante CRF) mais un doute existe sur un sur-risque lié au virus du groupe D. Le profil d'acquisition des mutations de résistances à la névirapine est légèrement différent selon les sous-types. La transmission du HIV-2, éloignée phylogénétiquement du HIV-1 et dont le potentiel répliatif chez l'homme est beaucoup moindre que celui du HIV-1, se transmet beaucoup plus rarement à l'enfant. Même en l'absence de traitement, le taux de transmission est de l'ordre de 1 à 2 % et concerne essentiellement des femmes en primo infection durant la grossesse ou à un stade avancé de la maladie. Il n'y a pas de consensus sur la prophylaxie optimale. Une approche agressive se justifie certainement dans les deux situations précitées comme associée à un risque de transmission. Dans le cas contraire, une monothérapie de zidovudine semble être suffisante. Il faut rappeler l'inefficacité des molécules de type inhibiteur non nucléosidique sur le HIV-2.

L'actualisation régulière de ces recommandations, basée sur une recherche clinique dynamique incite à les consulter régulièrement, les principaux étant librement accessibles sur internet [1,2].

2. Suivi initial du nouveau-né

Même si la plupart des enfants ne sont pas infectés par le VIH, une prise en charge soigneuse est nécessaire pour optimiser la prophylaxie et diminuer encore le risque d'infection. En outre, l'enfant et sa mère sont souvent dans une situation de vulnérabilité sociale, psychologique et administrative pouvant requérir une aide spécifique. Tous les soins de puériculture usuels peuvent être réalisés normalement. L'intérêt d'un bain antiseptique par une solution virucide n'est pas établi. Le cas échéant, il doit être réalisé très délicatement compte tenu du rôle potentiellement délétère que représenteraient des effractions cutanées ou muqueuses en présence du virus sur la peau et les muqueuses (y compris gastriques). La poursuite du traitement prophylactique doit être si possible anticipée dès la fin de la grossesse car son choix dépend en partie de ce que la mère a reçu. Dans le cas d'un traitement maternel jugé optimal, le traitement est poursuivi sous forme de Zidovudine seule. Les recommandations des pays du Nord le maintiennent durant quatre à six semaines mais il est proposé durant une semaine dans les pays où le traitement complet ne peut être administré. Le renforcement de ce traitement s'impose à chaque fois que le traitement maternel est jugé insuffisant : traitement court ou mal pris avec charge virale (lorsque celle-ci est disponible) détectable avant l'accouchement. Cette intensification n'est pas codifiée. Elle se fait souvent sous forme d'une trithérapie dans les centres du Nord ou de façon, là encore, simplifiée sous forme de Zidovudine durant 4 semaines associée à une dose unique de Névirapine lorsqu'il n'est pas possible de faire autrement. Comme pour la mère, l'usage de la Névirapine en dose unique est associé à un risque élevé d'acquisition de mutations de résistances à cette molécule si la prophylaxie a échoué. Le choix ultérieur du traitement doit en tenir compte dans la mesure du possible [2].

De façon générale, la tolérance des antirétroviraux pour le fœtus et le nouveau-né est plutôt bonne. Aucune tératogenèse n'a pu être formellement démontrée pour l'espèce humaine. L'Éfavirenz induit des anomalies du tube neural chez les primates et son

utilisation dans la période embryonnaire humaine est contre-indiquée sauf lorsqu'il n'est pas possible de faire autrement. Le risque de prématurité lié aux antiprotéases reste encore controversé. La génotoxicité potentielle des analogues nucléosidiques – en premier lieu la Zidovudine dont l'interaction avec l'ADN nucléaire et mitochondrial est bien établie – mérite une attention particulière. La toxicité principale de cette molécule est une anémie réversible, mais une inhibition durable des autres lignées hématopoïétiques est observée dans de nombreuses cohortes. Un risque rare d'encéphalopathie avec dysfonction mitochondriale persistante a été observé [3]. La tolérance fœtale des autres molécules de la même classe reste encore largement méconnue [4].

3. Procédure diagnostique spécifique à l'enfant

Le passage transplacentaire des anticorps maternels de type IgG oblige à recourir au test d'isolement de virus de type PCR pour le diagnostic précoce de l'infection. Selon les écoles, il peut s'agir de la PCR ARN ou ADN dont la sensibilité et la spécificité diagnostique à cet âge de la vie sont équivalentes [5]. Cette recherche débute idéalement dès la naissance, mais le nombre d'enfants infectés identifiés en période périnatale est limité puisque l'essentiel des cas de contamination a lieu juste au moment de l'accouchement. Il faut attendre quelques semaines de réplication virale avant que celle-ci puisse être détectée dans les méthodes usuelles et la recherche de virus est en général répétée à 1 mois et 3 mois, voire même à 6 mois dans certains centres. Une sérologie négative à 18 mois complète souvent la démarche même si certains jugent possible d'interrompre le suivi à 6 mois sur une PCR négative. Dans les situations d'accès limité aux soins, la première PCR est souvent effectuée à 6 semaines de vie dans une recherche de compromis coût/sensibilité. En cas d'allaitement, le risque d'infection reste toujours possible et un test diagnostique (soit PCR avant 18 mois, soit sérologie après 18 mois) doit être effectué au moins 4 à 6 semaines après le sevrage pour être interprétable. Tout résultat de PCR positif doit être contrôlé sans délai avant d'affirmer l'infection de l'enfant. La symptomatologie de l'enfant peut aussi aider à la procédure diagnostique. La présence d'adénopathie axillaire, de splénomégalie, de muguet buccal sont très évocateurs de l'infection dans les premiers mois de vie, mais bien sûr très peu spécifiques. Une toux persistante, des infections répétées ORL, cutanées, digestives, un état de dénutrition, un état d'hypertonie ou d'hypotonie neurologique témoignent d'une maladie déjà avancée. En l'absence d'accès aux tests diagnostiques par PCR, un diagnostic clinique présomptif peut suffire à mettre en place un traitement antirétroviral dans l'attente d'une confirmation formelle ultérieure. Le calendrier vaccinal peut être effectué normalement et le programme élargi de vaccinations (PEV) de chaque pays est maintenu. Le seul vaccin qui pose problème est le BCG dont la persistance dans l'organisme est susceptible d'engendrer ultérieurement une diffusion du micro-organisme vaccinal. Il reste contre-indiqué chez l'enfant infecté dans les pays du Nord. Des recommandations récentes de l'OMS préconisent aussi cette abstention dans les pays du Sud où la prise en charge de l'enfant infecté se met en place grâce à un diagnostic précoce. Les autres vaccins vivants (rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune) ne posent pas le même problème de persistance et peuvent être faits normalement sauf si l'enfant est dans une phase avancée de l'infection à VIH. Une prévention de l'infection précoce à *pneumocystis jiroveci* est proposée à partir d'un mois et jusqu'à 12-18 mois à tout enfant

exposé au VIH dans l'attente d'une confirmation du diagnostic de non infection. Elle est basée sur le Triméthoprime Sulfaméthoxazole (30 mg/kg de Sulfaméthoxazole). Ce traitement systématique est désormais abandonné au Nord où la procédure diagnostique resserrée permet de repérer les enfants infectés sans délai. Seuls ceux-ci en bénéficient alors.

4. Le risque de transmission par l'allaitement

La prophylaxie du risque lié à l'allaitement est l'une des questions centrales, aujourd'hui fortement débattues [6]. Dans les pays du Nord, l'allaitement artificiel est la règle, mais le risque nutritionnel infectieux associé à ce type d'alimentation pose un problème majeur dans les pays du Sud. Selon les recommandations de l'OMS, la proposition d'un tel allaitement artificiel ne doit être faite que là où ce type d'alimentation peut être raisonnablement proposé à la fois en termes de coût, de faisabilité dans la durée, d'acceptabilité et de sécurité infectieuse et nutritionnelle. Dans tous les autres cas, l'allaitement maternel est encouragé. Plusieurs approches de « sécurisation » de l'allaitement maternel sont en cours. La première est de tenter de rendre l'allaitement « exclusif » puisqu'il est bien démontré qu'une alimentation mixte augmente le risque de contamination de l'enfant. L'autre approche repose, là encore, sur l'efficacité des antirétroviraux, soit par traitement antirétroviral maternel durant l'allaitement, soit par traitement de l'enfant

selon le principe de « prophylaxie post-exposition » durant toute la durée de l'allaitement. Les premiers résultats de ces 2 stratégies sont extrêmement encourageants laissant penser que le risque de transmission post-natal par l'allaitement pourrait être dans un futur proche bien maîtrisé. La faisabilité et la tolérance à l'enfant de ce traitement prophylactique post-natal – qu'il soit directement donné à l'enfant ou ingéré via le lait maternel – devront toutefois être précisément évaluées.

Références

1. Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002;346:1879-91.
2. Recommandations du groupe d'experts. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2008. www.sante.gouv.fr.
3. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-9.
4. Thorne C, Newell ML. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Saf* 2007;30:203-13.
5. Fiscus SA, Cheng B, Crowe SM, et al. HIV-1 viral load assays for resource-limited settings. *PLoS Med*. 2006;3:e417
6. Gray GE, Saloojee H. Breast-feeding, antiretroviral prophylaxis, and HIV. *N Engl J Med*. 2008;359:189-91.

REPRODUCTION INTERDITE



Spécificité de la recherche clinique en pédiatrie

Specificity of pediatric clinical research

R. Hankard

*Pédiatrie multidisciplinaire-nutrition de l'enfant, Inserm CIC 802, CHU de Poitiers.
Délégué régional à la recherche clinique en Poitou-Charentes, France*

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Recherche clinique, Éthique

1. La pédiatrie au sein de la recherche biomédicale française

Il existe peu de données sur ce point. Selon le rapport de l'OST 2005, en 2000 la France représentait 4,2 % des publications mondiales en pédiatrie (17,1 % au niveau européen) [1].

2. Quelle recherche chez l'enfant ?

Selon les données du réseau national Inserm des centres d'investigation clinique (CIC) pédiatriques la recherche concerne la thérapeutique dans 50 % des cas et la physiopathologie pour les autres 50 % (<http://www.cic-pediatriques.fr/>).

3. L'accueil de l'enfant en pratique

Accompagner l'enfant que ce soit dans le soin ou la recherche est une particularité de la pédiatrie. Cela impose des locaux et du matériel adaptés (lits de sécurité, dispositifs de sécurité comme des charnières « anti pince doigts », sanitaires adaptés...), de prévoir l'accueil de la maman (taille de la pièce, lit accompagnant), de disposer d'un espace ludique adapté aux goûts des enfants, de proposer des plateaux repas adaptés à l'âge et aux goûts des enfants, et de multiples autres petits détails. L'accueil de l'enfant nécessite aussi du personnel spécifique formé à l'accueil de patients de tous âges, habitué aux gestes chez l'enfant et aux procédures pédiatriques (crème anesthésique...). La qualité de l'accueil est centrale en recherche clinique pédiatrique et nécessite plus de moyens humains que chez l'adulte.

4. Une méthodologie adaptée

La recherche clinique chez l'enfant est le plus souvent menée sur de faibles échantillons. Elle concerne fréquemment des maladies rares et doit tenir compte des particularités liées au développement et à la croissance. Le pédiatre aura donc comme souci constant d'optimiser le nombre de patients à inclure avec une méthodologie adaptée aux petits nombres (plans séquentiels triangulaires,...). Souvent le recrutement impose une approche collaborative ce qui est facilité par des réseaux de recherche

clinique comme celui des Inserm CIC. La transposition de données issues de recherche chez l'adulte doit être utilisée avec prudence lorsque l'on écrit le schéma expérimental. Une méta-analyse récente montre que l'effet placebo est deux fois plus important chez l'enfant que chez l'adulte [2]. Dans tous les cas le recours à un méthodologiste habitué à l'approche pédiatrique est un atout majeur à la conception du schéma expérimental.

5. Particularités éthiques

La loi « Huriot-Serusclat » de 1988, modifiée en 2006, définit le cadre pour la réalisation de la recherche biomédicale en France et la protection des personnes qui s'y prêtent et les modalités de participation à une recherche clinique chez l'enfant comme chez l'adulte. « Consentir ajoute à l'accord de principes une adhésion à ce qui est ressenti comme nécessaire » précise Alain Rey, linguiste, dans le bulletin de l'ordre des médecins de février 2001. L'éthique ne se limite donc pas au seul consentement et comprend une information orale et écrite. Il faut se mettre à la portée des deux parents et de l'enfant pour réaliser une information claire sur le pourquoi de la recherche, les modalités pratiques, les contraintes ou risques et les résultats attendus. Un même souci de communication s'applique aux documents écrits avec, dès que l'âge le permet, un document d'information adapté à l'enfant. Les **comités de protection des personnes** (CPP) évaluent l'adéquation entre le protocole, les documents remis aux familles et la loi. L'éthique ne se limite pas à ces seuls aspects et est engagée quand la faisabilité ou le recrutement pose problème d'emblée.

6. Rôle du personnel de soins dans la recherche clinique

Selon la loi, l'information au patient doit être donnée par le médecin investigateur. Souvent celle-ci est donnée au cours d'une consultation, situation peu adaptée à la sérénité qu'impose une information loyale, claire, appropriée et complète. Souvent les parents ou les patients font confiance à leur médecin ; il n'en reste pas moins qu'ils peuvent avoir des questions qu'ils ne lui transmettent pas à cause de cette même confiance, du temps ou autre raison. L'expérience montre que l'**infirmière/puéricultrice de recherche clinique** joue un rôle important dans l'information ; on lui pose des questions que l'on n'a pas osé poser au médecin. Il en est de même avec l'auxiliaire de puériculture qui est plus

* Auteur correspondant.
e-mail : r.hankard@chu-poitiers.fr

éloignée du soin et à laquelle les parents ou l'enfant poseront encore d'autres questions. La présence d'un personnel formé à la recherche clinique contribue donc à la qualité de l'information à la personne qui se prête à la recherche clinique. La recherche clinique est une discipline encore mal connue parmi les soignants en pédiatrie qui doit se développer pour promouvoir la recherche clinique chez l'enfant en France.

7. Cadre réglementaire actuel de la recherche clinique et petit lexique

La **recherche biomédicale** concerne toute « ...recherche organisée et pratiquée chez l'humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (Art. L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP)). La loi reconnaît deux cadres : 1) les **recherches non interventionnelles** « ...les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou surveillance » ; 2) les **recherches interventionnelles** qui s'y opposent. La recherche interventionnelle correspond à la recherche biomédicale à proprement parler incluant la recherche sur le médicament et la **recherche en soins courants** qui vise à évaluer les soins courants, autres que ceux portant sur le médicament, « lorsque les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, mais avec une procédure supplémentaire de surveillance ». La recherche clinique portant sur le médicament définie dans les articles L. 5121-1 et L. 1243-1 du CSP vise à déterminer ou confirmer ses effets cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques, ou à mettre en évidence tout effet indésirable ou encore en étudiant l'absorption, le métabolisme et l'élimination pour s'assurer de son innocuité ou efficacité (Art. R 1121 du CSP). On distingue une **recherche pré-clinique** (*in vitro* puis *in vivo* chez l'animal), les **essais de phase I** dont le but est de déterminer la tolérance et la dose sur un petit nombre de sujets, les **essais de phase II** qui étudient la réponse au traitement sur un nombre limité de patients, les **essais de phase III** qui évaluent l'efficacité et l'intérêt thérapeutique, et les **essais de phase IV** qui produisent les données de pharmacovigilance dans le cadre de l'utilisation habituelle du produit commercialisé. Les **essais de phase O** testent l'activité biologique d'un principe actif ce qui implique d'avoir ou de rechercher un biomarqueur. Ces classifications sont importantes car la loi impose qu'une demande d'autorisation soit faite auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (**AFSSAPS**) pour la recherche interventionnelle ainsi qu'une demande d'avis favorable auprès du **CPP**, sauf pour les recherches non interventionnelles en épidémiologie. Ces deux dernières démarches peuvent être menées simultanément par le **promoteur** de l'étude qui est « la personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche, qui en assure la gestion et vérifie que le financement est obtenu ». C'est le plus souvent une institution (hôpital, EPST comme l'Inserm, association) qui se porte promoteur car cela impose des obligations et donc des moyens. Un **assistant de recherche clinique (ARC)** a comme mission d'assurer le contrôle qualité de la recherche clinique en vérifiant que les bonnes pratiques en recherche clinique sont respectées et que les données de la recherche figurant dans le **cahier d'observation (CO)**, document anonymisé propre à chaque sujet inclus, sont bien conformes aux **données sources** (observation médicale, examens complémentaires). Un **technicien de recherche clinique (TEC)** aide l'investigateur au quotidien dans la gestion de sa recherche (remplissage du CO notamment).

8. Écrire un protocole pédiatrique

La première étape est la rédaction du protocole. La pertinence de la question est centrale et s'appuie sur une expertise clinique aboutie qui doit converger vers une question unique. Pour les plus jeunes il est important d'écrire le plus tôt possible. C'est en écrivant l'objectif, les hypothèses, les critères d'inclusion que l'on se rend compte que la question est mal posée ou que l'effectif à inclure rend l'approche irréaliste. Il existe de nombreuses trames sur les sites des délégations à la recherche clinique qui guident le rédacteur dans la présentation de son projet (par exemple site de la délégation inter-régionale à la recherche clinique grand ouest-DIRRC-hugo : <http://www.dirc-hugo.org/>).

La deuxième étape est de soumettre cette recherche à un appel d'offres le plus souvent institutionnel pour obtenir un **financement**. Le financeur peut être un institutionnel comme le programme hospitalier de recherche clinique (**PHRC**) qui se décline en un appel d'offres national et inter-régional (soumission des dossiers en fin d'année), l'Inca, l'Inserm, des associations (AFM, VLM, ...), sociétés savantes, ... Des institutionnels comme le PHRC ou l'Inserm se portent promoteur et financeur mais il faut bien distinguer ces deux rôles.

Une fois la promotion et le financement obtenus il faut passer les étapes réglementaires d'**autorisation** (AFSSAPS et CPP, cf. supra).

La **réalisation** d'une recherche clinique se fera au mieux dans une structure dédiée sans interaction avec l'urgence du soin, mais peut aussi se faire dans un service d'hospitalisation. Dans les projets multicentriques, les centres doivent être ouverts en réalisant une réunion de mise en place.

L'analyse et la rédaction du rapport d'étude précèdent la **publication** qui seule fera exister l'étude au regard de la communauté.

9. Promouvoir la recherche clinique

Les efforts doivent être menés dans de multiples directions.

Vers les **médecins** qui trop souvent n'en perçoivent pas l'intérêt et donc ne peuvent la proposer à leurs patients. La recherche est un facteur majeur d'amélioration de la qualité des soins car elle améliore la rigueur de la démarche diagnostique et/ou thérapeutique et apporte l'innovation thérapeutique au patient. Former nos jeunes médecins doit donc être une priorité en faculté de médecine, de même qu'assurer une formation continue. Il existe d'autres freins bien mis en évidence dans une étude sociologique. Celle-ci montre que le médecin, même convaincu du bénéfice de la recherche clinique, hésite à inclure un patient qu'il connaît bien car il ne souhaite pas surcharger sa prise en charge [3].

Vers l'**industrie pharmaceutique** peu portée à faire des études pédiatriques tant cette recherche est difficile à mettre en œuvre, et concerne de faibles parts de marché. Des dispositions récentes imposent de développer une recherche clinique pédiatrique pour prolonger les brevets sur les molécules. Encore trop souvent les doses administrées aux enfants relèvent d'une règle de 3 à partir de données établies chez l'adulte, la galénique est inadaptée (gélules à ouvrir, comprimés à écraser,..) et la pharmacodynamie non testée.

Vers les **tutelles** pour mener une recherche clinique sûre et de qualité à proximité des patients comme dans le CIC par exemple. Ce point est développé par le Pr F Gottrand dans un autre article. Il est aussi nécessaire de créer des appels d'offres institutionnels ciblés vers la thérapeutique en pédiatrie car il reste beaucoup à faire sur des médicaments « non innovants » d'utilisation quotidienne.

Vers les **familles et les enfants** dans une communication grand public de qualité, un peu comme « les antibiotiques ce n'est pas systématique ». Ceci pour contrer les idées préconçues et faire que la recherche soit perçue comme partie intégrante des soins et de leur qualité.

10. Conclusion

La recherche clinique est un facteur d'amélioration de la qualité des soins et de la connaissance des maladies. Elle permet aux enfants malades d'accéder à l'innovation thérapeutique. Il reste à faire de grands progrès pour qu'elle soit mieux intégrée à notre pratique quotidienne. Ceux-ci passent par une information

auprès des professionnels et des familles ainsi que par une mobilisation des tutelles.

Références

1. Esterle I, Laville F. Étude préliminaire sur la production scientifique des inter-régions HU en France (1995 et 2000). Paris : Observatoire des sciences et techniques ; 2005.
2. Rheims S, Cucherat M, Arzimanoglou A, et al. Greater response to placebo in children than in adults: a systematic review and meta-analysis in drug-resistant partial epilepsy. *PLoS Med* 2008;5:e166.
3. Amiel P, Moreau D, Vincent-Genod C, et al. Noninvitation of eligible individuals to participate in pediatric studies: a qualitative study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:446-50.

REPRODUCTION INTERDITE

Les structures de la recherche et les réseaux

Structures and network of clinical research

F. Gottrand*, S. Coopman, L. Béghin

Antenne pédiatrique du CIC, Pôle enfant, Hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille,
1, place de Verdun, 59037 Lille cedex, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Recherche clinique, Réseau,
Centre d'investigation clinique,
Essai thérapeutique

La recherche clinique chez l'enfant a une forte légitimité (spécificités physiologiques et maladies propres à l'enfant), et de ce fait ses propres exigences éthiques, méthodologiques et médico-réglementaires. Elle ne s'improvise pas et nécessite d'être réalisée dans un environnement (lieu et personnel) professionnalisé et adapté. Ceci a progressivement fait émerger dans notre pays, comme dans la majorité des pays développés, des structures de recherche clinique spécifiques ou adaptées à la prise en charge des enfants. Compte tenu de la rareté de la plupart des maladies pédiatriques, de la nécessité de recruter vite, de la « mondialisation » de la recherche – en particulier thérapeutique – ces structures se sont organisées en réseaux, nationaux et européens.

1. Les structures de recherche

Les **Centres d'Investigation Clinique (CIC)** sont des structures mixtes, hospitalières et labellisées INSERM, dédiées à la recherche clinique. Les CIC mettent à la disposition des investigateurs cliniciens et des chercheurs les moyens matériels et humains nécessaires à la réalisation de protocoles de recherche clinique chez l'homme sain et malade. Les CIC permettent d'assurer le transfert des résultats de la recherche fondamentale vers des applications médicales diagnostiques et thérapeutiques. Les deux premiers CIC ont été créés en 1992 sous la tutelle de l'INSERM et des Centres Hospitaliers et Universitaires (CHU). Le nombre des CIC a progressivement augmenté, et atteint 26 CIC en 2008. Tous sont des centres d'investigation clinique plurithématique (CIC-P). Parmi ces centres, 11 sont autorisés pour les biothérapies (CIC-BT), 8 pour être des centres d'investigation clinique – innovations technologiques (CIC-IT) et 9 sont des centres d'investigation clinique – épidémiologie clinique (CIC-EC) (<http://www.inserm.fr/fr/inserm/infrastructures/cic/index.html>). L'activité des CIC est ouverte aux différentes thématiques médicales. Les CIC sont soumis à une évaluation scientifique tous les quatre ans par leurs tutelles ainsi qu'à des audits de structures. Les CIC pédiatriques sont des structures d'investigations cliniques permettant la conduite de protocoles de recherche clinique de haute technicité, en physiopathologie et en pharmacologie et thérapeutique, chez l'enfant. Les Centres d'investigation clinique proposent un soutien sur l'ensemble

du processus de la phase préparatoire des projets jusqu'à leur réalisation et leur suivi (tableau I). Treize CIC ont à ce jour une autorisation pédiatrique.

Tableau I
Missions d'un centre d'investigation clinique.

- Conseil méthodologique pour la formalisation des projets (rédaction des protocoles, définition des critères d'inclusion/non-inclusion, définition de l'objectif principal, critère principal de jugement, calcul d'effectif, rédaction des notices d'information et de consentement, montage des demandes de financement...).
- Assistance technique pour les procédures réglementaires : demande de promotion, consultation du Comité de protection des personnes (CPP), démarches auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).
- Recrutement de sujets sains ou malades.
- Soutien technique et/ou logistique pour la réalisation du protocole.
- Mise à disposition d'une équipe de recherche mobile hors des locaux (pour des études dans des unités de soin de l'établissement, dans d'autres établissements de santé, ou en ambulatoire).
- Aide à la saisie des données et/ou à l'analyse des résultats et/ou la rédaction d'un rapport final.

Les **CIC-EC** (centre d'épidémiologie clinique) sont des structures mixtes, hospitalières et labellisées INSERM, de ressource méthodologique pour la réalisation d'études transversales, d'études cas témoins, d'études de cohortes, et de méta-analyses.

Les **CRB** (centre de ressources biologiques) organisent et valident la collection d'échantillons biologiques (tissus, fragments de tissus, sérums) et maintiennent les bases de données correspondantes ; ils travaillent en étroite collaboration avec les CIC mais sont aussi ouverts aux autres structures/laboratoires de recherche ayant recours à des collections d'échantillons biologiques.

Les **URC** (unités de recherche clinique) sont des structures hospitalières dont l'objectif est d'apporter aux cliniciens une aide pour les recherches cliniques qu'ils veulent entreprendre. Il s'agit d'aide pour la conception des projets et les phases préparatoires des recherches : écriture du protocole, conseils méthodologiques et statistiques,

* Auteur correspondant.
e-mail : fgottrand@chru-lille.fr

calcul du budget, recherche d'un promoteur institutionnel, constitution des dossiers pour les soumissions aux appels d'offres institutionnels et pour la soumission au Comité de Protection des Personnes (CPP). Ils offrent aussi une aide pour la réalisation des études : organisation du support logistique, mise à disposition de personnels contractuels mutualisés, gestion des crédits de recherche, mise en place d'un système d'assurance qualité, utilisation des CRB, éventuellement organisation du circuit pharmaceutique.

2. Les réseaux

2.1. Réseau des CIC

Le réseau national des CIC a bénéficié de la mise en place d'un outil collaboratif, site Intranet leur permettant de communiquer et d'échanger des informations relatives à l'organisation et au fonctionnement du réseau (http://www.inserm.fr/fr/inserm/infrastructures/cic/reseau_cic.html). Ce réseau national est intégré au réseau européen ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*) (<http://www.ecrin.org/>), dont l'objectif est de faciliter et rendre attractive la recherche clinique au niveau de l'Europe en tirant avantage de la taille de la population européenne, d'un système de soins de haut niveau, dans le respect des bonnes pratiques et à un haut niveau de qualité.

2.2. Réseau des CIC pédiatriques (<http://www.cic-pediatriques.fr/>)

L'organisation en réseau des CIC pédiatriques a permis de fédérer et d'optimiser les compétences méthodologiques et techniques nécessaires à la conception et à la réalisation des essais cliniques chez l'enfant. Ces compétences sont mises à la disposition des investigateurs institutionnels et industriels. Il regroupe les 13 CIC à autorisation pédiatrique en France. Créé depuis 2001, ce réseau continue de se structurer et de se développer [1]. À titre d'exemple le nombre d'études industrielles réalisées au sein du réseau est passé de 7 en 2005 à 15 en 2007 (3 études de phase 2, 9 études de phase 3 et 1 étude de phase 4). L'harmonisation des procédures, l'identification d'experts dans chacun des domaines de la pédiatrie, la rapidité de communication au sein du réseau permettent une bonne réactivité et la qualité de la réalisation des protocoles de recherche.

2.3. RIPPS (Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé) (<http://www.ripps.eu/>)

Ce réseau mis en place en France en 2005 et labellisé par l'Inserm a pour objectif principal de faciliter l'évaluation des produits de santé chez l'enfant en mettant en relation les différentes structures et réseaux de recherche existants (centres de biologie et de pharmacologie spécialisés en pédiatrie, pharmacies habilitées à fabriquer des médicaments avec des formes galéniques adaptées aux enfants, plates-formes d'ingénierie et de soutien méthodologique, réseaux d'essais cliniques chez l'enfant en cancérologie, réseau des centres d'investigation clinique pédiatriques, groupes de la Société Française de Pédiatrie et leurs réseaux de sur-spécialités, réseaux de pédiatres et de médecins généralistes de ville, centres de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie) [2]. Le RIPPS établit des liens avec des partenaires académiques et privés et assure une coordination des réseaux existants sans modification de leur organisation ni de leur gouvernance propre.

Il vise à améliorer le recrutement des enfants dans les essais cliniques pédiatriques, et aider au montage et à la réalisation de bonne qualité des essais cliniques pédiatriques. Le RIPPS a pour mission de mettre en place l'ensemble des dispositifs nécessaires au niveau du réseau afin d'améliorer le recrutement des enfants dans les études pédiatriques :

- améliorer l'attractivité de la France en mettant à la disposition des industriels une information complète et transparente sur la capacité de recrutement et à la performance des différents centres participant aux essais cliniques pédiatriques ;
- animation du réseau et de ses partenaires, des associations de parents, apporter un soutien logistique aux partenaires, mettre en place des études et des actions pour améliorer la faisabilité des études pédiatriques ;
- aider les industriels à mieux répondre aux exigences réglementaires et éthiques en France ;
- évaluer la faisabilité des études pédiatriques proposées au réseau par les industriels ;
- apporter un soutien méthodologique à l'élaboration des projets afin d'optimiser le plan de développement pédiatrique et la faisabilité des études ;
- aider à la prise en charge opérationnelle des études pédiatriques : logistique, coordination, assurance qualité, analyse statistique, constitution de bases de données.

2.4. Réseau RCP (recherche clinique pédiatrique) réseau d'investigation pour la recherche clinique industrielle

Le CeNGEPS (centre national de gestion des essais de produits de santé), mis en place en 2005 pour renforcer l'attractivité de la recherche clinique industrielle française, rassemble les 7 délégations inter-régionales de recherche clinique qui représentent les établissements hospitaliers, l'Inserm, le Leem représentant l'industrie pharmaceutique. Soutenu par le CeNGEPS depuis 2008, le réseau RCP est un outil de réponse aux industriels pour améliorer le recrutement des enfants. Il résulte de la fédération des deux réseaux pédiatriques existants : le réseau des CIC pédiatriques et le RIPPS. Il a pour objectif de conduire en France les protocoles d'évaluation des médicaments en pédiatrie, avec toutes les garanties scientifiques, méthodologiques et éthiques : les phases 1 et 2, nécessitant un environnement hospitalier et technique spécialisé ; les phases 3 et 4, facilitées par un maillage ville – hôpital, qui se développe à partir des CIC, des services cliniques hospitaliers et des réseaux de ville.

Ce réseau permet de répondre aux demandes des industriels du médicament générées par le règlement pédiatrique Européen, voté par le parlement Européen en Janvier 2007. À l'instar des mesures législatives prises aux États-Unis (« *Pediatric Exclusivity* » en 1997 « *Pediatric Rule* » en 1998 suivies du « *Best Pharmaceutical for Children Act* » en 2001), ce règlement oblige les industriels à inclure des populations pédiatriques et à développer des formulations adaptées, lorsque le médicament peut être utilisé par l'enfant. Près de 300 plans d'investigations pédiatriques ont été ainsi soumis à l'EMA (*European Medicines Agency*) depuis l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation pédiatrique.

2.5. Réseau européen des réseaux pédiatriques

Le règlement européen sur les médicaments pédiatriques prévoit la mise en place d'un réseau européen pour les essais cliniques ; il est en cours de mise en place par l'EMA (www.emea.europa).

eu/htms/human/paediatrics/network.htm), à partir des réseaux existants tels le réseau des CIC pédiatriques et le RIPPS en France. L'objectif de ce réseau est de coordonner les études, de réunir au niveau européen les compétence scientifiques et d'éviter les répétitions inutiles d'études chez l'enfant [3].

3. Conclusion

Des menaces pèsent actuellement sur la recherche clinique en France. Ceci est lié à des carences dans l'organisation de cette expérimentation, aux délais trop longs de mise en place et de réalisation des essais en particulier thérapeutiques, sans que soient atteints les niveaux d'inclusion attendus. Ces faiblesses sont directement liées aux difficultés rencontrées aujourd'hui par les investigateurs confrontés à la complexité croissante de monter un projet de recherche clinique qui impose l'apport de compétences nouvelles, la charge de soins qui permet de consacrer moins de temps à la recherche clinique, l'apparition de pénurie de ressources

médicales, la difficulté de trouver et de financer du personnel qualifié. L'organisation de la recherche clinique en pédiatrie autour de structures et de réseaux dédiés est une des réponses à ce défi, tout en prenant en compte l'alourdissement des contraintes médico-réglementaires [4] desquelles notre pays est malheureusement loin d'être épargné.

Références

1. Jacqz-Aigrain E, Kassai B. Presentation of the French network of paediatric clinical investigation centres (CIC.P). *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:105-10.
2. Kassai B, Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, et al. Réseau d'investigation pédiatrique des produits de santé (RIPS). *Arch Pédiatr* 2006;13:631-4.
3. Pons G. La mise en place en Europe des réseaux d'investigation des médicaments chez l'enfant *Arch Pédiatr* 2006;13:631.
4. Stewart PM, Stears A, Tomlinson JW, et al. Regulation – the real threat to clinical research. *BMJ* 2008;337:a1732.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Règlements, Médicament, Recherche clinique

La politique du médicament pour l'enfant en France et en Europe : enjeux et difficultés

Childhood drug policy in France and Europe: questions and problems

E. Jacqz-Aigrain*, C. Lassalle

CIC9202 et Service de Pharmacologie Pédiatrique et Pharmacogénétique, Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

Les médicaments utilisés chez l'enfant sont insuffisamment évalués. En conséquence, les enfants ne reçoivent pas toujours les médicaments les plus adaptés à leurs besoins. Pour améliorer cet état de fait, de multiples initiatives, auxquelles la France a largement contribué, ont abouti au « règlement européen sur les médicaments pédiatriques » en 2006, alors qu'une démarche similaire avait déjà été conduite aux États-Unis.

1. Le règlement européen sur les médicaments pédiatriques [1, 2]

Ses objectifs sont d'améliorer la santé des enfants en Europe en augmentant la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments qui leur sont destinés, en évitant les essais inutiles et sans retarder la mise sur le marché des produits destinés aux adultes (tableau I). Ce règlement concerne à la fois les médicaments protégés par un brevet et les médicaments hors brevet. Les enjeux de ce règlement sont majeurs et les principaux sont discutés ici.

Tableau I
Principales mesures du Règlement Européen sur les médicaments pédiatriques

1. Obligation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique pour tout nouveau médicament soumis à l'EMA avec un système de récompenses financières pour les firmes pharmaceutiques qui s'engagent à développer des médicaments adaptés à la population pédiatrique.
2. Création d'un Comité Européen Pédiatrique (*Paediatric Committee*) à l'EMA.
3. Soutien au développement d'un Réseau Européen d'investigation des médicaments en Pédiatrie.
4. Création de bases de données d'accès publique : base européenne des essais cliniques en pédiatrie (EUDRACT) et base des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (Eudrapharm).

* Auteur correspondant.
e-mail : evelyne.jacqz-aigrain@rdb.aphp.fr

2. La situation en 2008. Les enjeux du règlement pédiatrique en France et en Europe

Différentes étapes essentielles pour le succès de ce règlement ont été réalisées au cours des dernières années parmi les suivantes.

2.1. L'analyse des particularités de l'enfant et des difficultés d'évaluation des médicaments en pédiatrie

Des forums et discussions associant tous les partenaires institutionnels (agences, représentants politiques, experts) et les industriels du médicament ont permis d'identifier les particularités physiologiques et pathologiques de l'enfant, de lister les impératifs éthiques, puis d'élaborer des guidelines et directives afin de les prendre en compte pour optimiser la recherche sur le médicament en pédiatrie, de recommander le recours à des méthodologies adaptées à l'enfant, d'élaborer des documents explicatifs grand public et des campagnes de sensibilisation (recommandations ICHE E1 [3], LEEM : « les enfants ne sont pas des adultes en miniature »).

2.2. L'obligation d'envisager un développement spécifique chez l'enfant, dans les différentes tranches d'âge

Le règlement prévoit le dépôt à l'agence européenne des médicaments (EMA : *European Medicines Evaluation Agency*) d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) lors de toute demande d'autorisation de mise de marché pour l'adulte (ou à défaut, une dérogation d'essais ou un report d'essais). Cette disposition permettra l'obtention progressive de données pédiatriques dans les domaines non ou insuffisamment couverts.

2.3. L'identification des besoins et l'inventaire des données disponibles

L'inventaire des besoins pédiatriques en termes de médicaments, initié par l'AFSSAPS, a été repris par l'EMA qui établit une liste des médicaments pour lesquels l'obtention de données pédiatriques est

une priorité (*Priority list*). Cette liste est importante pour orienter les évaluations et les recherches des industriels mais aussi des pédiatres et chercheurs institutionnels.

3. Maintenir/développer l'attractivité française et européenne pour les évaluations des médicaments en pédiatrie est un enjeu commun à tous les partenaires de la recherche clinique en pédiatrie

Le développement de la recherche clinique est un élément fondamental de l'attractivité de la France qui a été bien reconnu par le Conseil Stratégique des Industries de Santé, qui s'est tenu sous la présidence du premier ministre (2005) et qui a conduit à la création du CeNGEPS (Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé) mis en place en 2007 pour aider les hôpitaux à recruter plus, plus vite et mieux dans les essais cliniques à promotion industrielle.

Les résultats de l'enquête 2008 du LEEM (Les Entreprises du Médicament) a montré que la France était le second pays européen recruteur de patients derrière la Scandinavie. Ses domaines d'excellence sont les phases précoces du développement, l'oncologie/hématologie et les vaccins/anti-infectieux, domaines qui contribuent à l'attractivité de la France dans la recherche clinique internationale [4].

L'amélioration des performances de la recherche clinique a fait et fait toujours l'objet de nombreuses discussions au sein des institutions et groupes de travail [5] et cette courte discussion, plus directement appliquée à la recherche clinique pédiatrique, ne peut prétendre être exhaustive.

4. Reconnaître des compétences et des activités différentes aux partenaires de la recherche pédiatrique

4.1. Pour les industriels : une recherche centrée sur le médicament/une industrie innovante atout pour la croissance

L'industrie pharmaceutique est une industrie fondée sur la recherche et l'innovation. Ce secteur doit cependant faire face à des bouleversements importants, ayant un impact dans les domaines essentiels de la pédiatrie (maladies infectieuses, maladies exclusivement pédiatriques et maladies rares) : nouvelles organisations de la recherche clinique « plus centralisées » au niveau international avec compétitivité croissante entre filiales, nouvelle dynamique de l'innovation avec accélération des investissements en recherche et développement, délais et coûts incompressibles, développement de biotechnologies / nanotechnologies, recherches translationnelles, ...

4.2. Pour les pédiatres et les chercheurs institutionnels : une recherche centrée sur l'enfant et les stratégies thérapeutiques

Les recherches translationnelles sur le médicament en pédiatrie couvrent des domaines essentiels : études sur les animaux juvéniles, pharmacologie du développement, pharmacogénétique

pédiatrique, validation de normes et de biomarqueurs en pédiatrie, innovations galéniques adaptées à l'enfant...

Les recherches cliniques institutionnelles sont souvent plus globales que les recherches industrielles et portent sur des médicaments, mais aussi des stratégies thérapeutiques (place du nouveau médicament dans les besoins thérapeutiques, stratégie thérapeutique plus globale de la prise en charge de la pathologie de l'enfant), études d'impact en santé publique... Dans ce domaine, les collaborations et interactions sont essentielles avec les experts des différentes spécialités de la pédiatrie et les sociétés savantes (Société Française de Pédiatrie et Collège des Professeurs de Pédiatrie).

5. Un objectif est commun à tous les partenaires : assurer l'attractivité de la recherche clinique pédiatrique française et européenne

5.1. Afficher les domaines d'excellence en pédiatrie et en recherche clinique

La France peut afficher des points forts : la qualité de la médecine française et de ses experts, l'existence d'infrastructures et de réseaux de recherche clinique pour la conduite de phases précoces, un fort potentiel de recrutement (réseau de cancérologie pédiatrique, réseau pédiatrique des CIC).

Cependant, certains points faibles mettent en jeu cette position jusque-là privilégiée : vitesse de recrutement trop lente, non respect des « engagements de recrutement » et/ou des délais d'inclusion, qualité insuffisante des investigateurs qui manquent de temps, de moyens et de formation pour se consacrer à la recherche clinique. Le développement et l'utilisation d'outils pour favoriser le recrutement (procédures de faisabilité, utilisation du PMSI, mise en commun de bases de données) doivent permettre d'améliorer les performances de recrutement.

5.2. Développer une collaboration large et précoce public/privé pour développer et réaliser les PIPs

Un PIP pour l'évaluation d'un médicament en pédiatrie doit être soumis par l'industriel à l'EMA. Le *Paediatric Committee* en assure l'évaluation, aidé des structures des pays membres (dont le Comité des PIPs à l'AFSSAPS dont l'activité très importante est reconnue au plan européen).

La construction des PIPs, en collaboration avec les pédiatres experts de la pathologie et de la recherche clinique, peut permettre de mieux cibler les patients, d'utiliser des méthodologies innovantes d'évaluation et d'y intégrer les nouvelles technologies, d'adapter la charge des projets aux enfants etc. De manière récente, les agences européennes (EMA) et américaine (FDA) se sont engagées à des échanges réguliers pour organiser ces plans permettant d'assurer un développement harmonieux des médicaments pédiatriques, compatibles avec les exigences des deux agences.

La conduite des essais prévus dans les PIPs doit pouvoir s'appuyer sur un partenariat public/privé, incluant les industriels et les CRO (*Contract Research Organization* sociétés de recherche sous contrat) ayant une expertise dans le développement clinique des médicaments, et bien sûr les pédiatres, ce qui permet d'optimiser la réalisation de ces essais dans un contexte méthodologique et éthique différent de celui des études adultes.

5.3. Défendre une structuration de la recherche clinique et une lisibilité des activités

La structuration passe notamment par la pérennisation des structures de recherche clinique, organisées autour de personnels formés à l'évaluation, aux bonnes pratiques cliniques et de laboratoire. L'organisation en réseaux (réseau pédiatrique des CIC, réseaux villes-hôpitaux, ou réseaux thématiques) doit être soutenue et leurs activités et performances analysées (audits, évaluations régulières, accréditation). Une des missions de l'EMA est de les recenser et de veiller à ce que le Réseau Européen d'investigation des médicaments en Pédiatrie se développe avec des procédures adaptées à l'enfant. Rattacher les personnels de recherche aux structures d'évaluation (CIC ou CRC) plutôt qu'aux services cliniques ouvre des possibilités de mutualisation intéressantes et permet aussi une professionnalisation et un suivi précis des activités.

5.4. Maintenir et développer la recherche translationnelle et son financement public

Ces recherches résultent des interactions cliniciens-chercheurs au lit du patient. Elles produisent des connaissances et doivent permettre la naissance de technologies et/ou de produits innovants. Elles permettent là aussi une formation et une structuration des équipes de recherche.

5.5. Développer la formation et la qualité des investigateurs

De nouveaux métiers de la recherche clinique sont nés (attaché et technicien, chef de projet, coordinateur d'essais etc.). À l'inverse, les médecins et pharmaciens ne bénéficient pas toujours des formations correspondantes. Par exemple, les postes formateurs (interne ou chef de clinique) dans les structures de recherche clinique sont inexistantes et l'expérience en recherche clinique n'est pas valorisée sur le plan hospitalo-universitaire.

5.6. Développer des projets européens d'évaluation des médicaments en pédiatrie

Au niveau européen dans le cadre des projets FP6 et FP7, « en lien avec la liste des priorités », plusieurs programmes d'évaluations des médicaments en pédiatrie ont été financés dont le projet européen TINN, afin d'obtenir un PUMA (*Paediatric Use Marketing Authorization*). La politique européenne sous-tendant ces projets a pour objectif de favoriser l'évaluation des médicaments pédiatriques conduite en Europe, et de développer conjointement de petites et moyennes entreprises (obligatoirement présentes dans les projets) capables d'innovations thérapeutiques (galéniques par exemple) et créatrices de brevets, d'emplois... Outre l'intérêt scientifique, ces projets permettent de structurer au niveau européen des réseaux d'investigation de compétences disponibles ensuite pour les

industriels. Le développement de petites et moyennes entreprises spécialisées par exemple en galénique (Forms4kids) permettent une interaction forte avec les chercheurs institutionnels.

5.7. Développer la communication auprès des associations de patients et du grand public

Sur la recherche biomédicale, notamment en pédiatrie, afin d'apporter une information de qualité.

6. Conclusion

En France et en Europe, une politique de recherche clinique cohérente devra permettre de répondre à la demande accrue d'évaluation des médicaments en pédiatrie, notamment industrielle. Elle devra aussi maintenir une recherche clinique institutionnelle de qualité permettant de développer des méthodologies adaptées à l'enfant, d'optimiser les innovations, et d'assurer l'évaluation non seulement des molécules mais aussi des stratégies thérapeutiques.

Pour la France qui a été à l'origine du règlement pédiatrique il s'agit là d'une formidable opportunité pour devenir le premier pays européen de la recherche clinique en pédiatrie. Mais la compétition entre les pays européens est féroce et le rôle des réseaux d'investigation clinique, notamment dans le cadre de la recherche précoce, jouera un rôle majeur.

Références

1. Le Règlement pédiatrique Européen : <http://eur-lex.europa.eu>.
2. Règlement Européen sur les médicaments pédiatriques : surveiller son application. La revue Prescrire 2007;289 :858-62.
3. ICH_{E11} : International Conference of Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceutical for human use. ICH. Harmonised tripartite Guideline. Clinical Investigation of Medicinal Products in the paediatric population. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA487.pdf>
4. Lassale C, Sibenthaler C, Behier JM, et al. La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2008 du Leem – Thérapie 2008;63 :345-57.
5. Diebolt V, Pletan Y et les participants de la table ronde n°4 de Giens XXIII. Comment améliorer les performances de la recherche clinique en France. Thérapie 2008;63:291-5.

Adresses utiles :

AFSSAPS. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : <http://www.afssaps.fr>
CenGeps. Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé. <http://www.cengeps.fr/>
EMA. European Medical Agency <http://www.emea.europa.eu>
IGR : Institut de Cancérologie Gustave Roussy : <http://www.igr.fr/>
LEEM. Les Entreprises du Médicament : <http://www.leem.org/>
RCP-CIC Réseau pédiatrique des CIC : <http://www.cic-pediatriques.fr/>
EURODIS : European Organisation for Rare Diseases: <http://www.eurordis.org>

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Croissance, Achondroplasia,
Thérapie génique, Étude translationnelle

Approches translationnelles chez l'enfant

Translational studies in children

J.-P. Salles*, T. Edouard, J.-N. Guoze, F. Conte-Auriol, C. Molinas-Casals, P. Raynal, A. Yart, M. Tauber, E. Guoze

Unité d'Endocrinologie, Maladies Osseuses, Gynécologie et Génétique et module pédiatrique du CIC, Hôpital des Enfants ; INSERM U 563, TSA 70034, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse cedex 9, France

L'essor des biotechnologies a permis une amélioration des connaissances et le développement d'approches thérapeutiques innovantes qui possèdent un grand potentiel, mais posent des problèmes spécifiques, en particulier chez l'enfant. Le transfert des connaissances et des techniques du niveau expérimental, sur matériel in vitro ou animal jusqu'à son application à l'homme, constitue l'approche translationnelle. À tous les niveaux de cette approche translationnelle, depuis le niveau cognitif jusqu'à l'application thérapeutique vont se poser des questions notamment d'ordre éthique. L'organisation de la recherche doit se soumettre aux nécessités réglementaires et de sécurité. Pour illustrer les potentialités et les limites d'une telle stratégie, l'approche translationnelle de la pathologie de la croissance, telle que l'achondroplasia (OMIM 100800), peut être prise pour exemple.

1. Croissance et approche translationnelle

La pathologie de la croissance se situe dans deux contextes différents : celui de pathologies organiques identifiées, et celui du retard statural idiopathique. La prise en charge et le traitement du retard de croissance lié à des pathologies organiques repose dans de nombreux cas sur l'utilisation de l'hormone de croissance (GH) recombinante, et plus rarement de l'IGF-1 recombinant. Les situations comportant un déficit en GH ou des indications où son efficacité a été prouvée, telles que le syndrome de Turner ou de Prader-Willi, sont traitées par GH. Celles comportant une résistance à cette hormone sont des indications potentielles à un traitement par IGF-1. Les données de sécurité d'un traitement par GH sont relativement bien établies, celles relatives à l'utilisation de l'IGF-1 le sont moins. Des notions relatives aux doses aux thérapeutiques associées, telles que des freinateurs de la puberté sont encore en cours d'évaluation. Les aspects cognitifs relatifs aux mécanismes d'action de GH et de l'IGF-1 représentent encore un enjeu important. Ces mécanismes d'action touchent aux processus cellulaires spécifiques du cartilage de croissance. GH et IGF-1 stimulent la différenciation des cellules souches au niveau de la zone de réserve favorisant la prolifération et la différenciation chondrocytaire jusqu'au chondrocyte hypertrophique. Les mécanismes précis de signalisation impliquent la voie de référence liée aux STAT (*signal*

transducer and activator of transcription) notamment STAT5b, mais aussi des voies alternatives fondamentales dans le contrôle cellulaire, les voies MAPK (*mitogen activated protein kinase*) et PI3K/AKT (*phosphatidylinositol phosphate-3-kinase-serine threonine kinase/protein kinase B*). La régulation de la voie MAPK constitue un contrôle cellulaire impliqué dans la dynamique de la plaque de croissance.

L'approche translationnelle peut orienter vers de nouvelles approches du traitement des pathologies sévères de la croissance dans des cas où les traitements par GH et IGF-1 posent un problème quant à leur efficacité ou leur sécurité.

2. Pathologie moléculaire du FGFR3 et approche translationnelle

Les mutations du FGFR3 (*Fibroblast growth factor receptor 3*) sont responsables d'affections de sévérité variable, allant de formes létales (nanisme thanatofore) à l'achondroplasia ou à son expression atténuée, l'hypoachondroplasia [1, 2]. L'expression majeure des deux dernières affections est un trouble de la croissance, majeur dans l'achondroplasia. L'hypoachondroplasia est partiellement accessible à un traitement par GH. Il n'existe pas de traitement efficace de l'achondroplasia. Le mécanisme moléculaire responsable de l'achondroplasia implique des mutations du FGFR3, qui, dans tous les cas et à des degrés divers de pathogénie, sont activatrices [3]. La conséquence de ces mutations dans les préchondrocytes du cartilage de croissance est notamment une activation constitutive de la voie des MAPK responsables de la dysrégulation de la différenciation chondrocytaire avec une diminution de l'épaisseur du cartilage de croissance. L'impact des signaux induits par le FGFR3 est normalement une régulation négative de la prolifération et de la différenciation terminale des chondrocytes [4]. Cet effet est exagéré lors de mutations activatrices observées dans l'achondroplasia. Plusieurs voies intracellulaires sont impliquées, notamment STAT1 et les voies MAPK et PI3K/AKT. Les deux premières sont les plus documentées. La voie STAT inhibe la prolifération chondrocytaire, la voie MAPK, par le biais des protéines p38 et ERK (*extracellular signal-regulated kinase*), inhibe la prolifération et la différenciation terminale ainsi que la synthèse de matrice post-mitotique des chondrocytes [5]. Une partie des effets du FGFR3 dépend de l'expression diminuée du facteur diffusible *Indian Hedge Hog* (Ihh) [6].

* Auteur correspondant.
e-mail : salles.jp@chu-toulouse.fr

L'illustration de l'importance du contrôle de la voie MAPK est illustrée par le fait qu'un autre mécanisme de contrôle de la croissance, la voie du CNP (*C natriuretic peptide*) et son récepteur NPR-B, contrôlant le GMP cyclique par le biais de la guanylate cyclase B (GC-B), modulent l'activité des MAPK [7]. Par l'inhibition des MAPK, la surexpression du récepteur CNPB permet de reverser le phénotype de souris achondroplases possédant une mutation du récepteur FGR3. La modulation des voies de signalisation intracellulaires, liées notamment aux MAPK représente donc une possibilité pour traiter les pathologies de la croissance.

L'achondroplasie est causée chez près de 97 % des patients par une mutation ponctuelle résultant en une substitution G380R située dans le domaine transmembranaire du récepteur [3]. Cette mutation induit un gain de fonction, prolongeant l'activation de l'activité tyrosine kinase du récepteur. Le mutant G380R reste dépendant du ligand pour sa dimérisation et son activation mais la présence de la mutation stabilise le complexe ligand/récepteur en ralentissant son internalisation. La conséquence est une prolongation de la signalisation MAPK qui inhibe la prolifération et la différenciation des chondrocytes dans la plaque de croissance.

3. La recherche d'approches translationnelles spécifiques

Une modulation de l'activité du FGFR3 au niveau du cartilage de croissance est une hypothèse thérapeutique. Le signal intracellulaire de FGFR3 peut être diminué en réduisant la disponibilité des FGFs, en particulier FGF9 et FGF18 qui sont les ligands préférentiels de FGFR3 dans les chondrocytes de la plaque de croissance. Par diverses stratégies de transfert génique, il est possible de générer des niveaux élevés de produit transgénique circulant [8]. Le principe repose donc sur la possibilité de titrer le récepteur FGFR3 muté au moyen de formes solubles modifiées, ceci permettant de rétablir la croissance des os longs. Les récepteurs solubles ainsi produits titrent leurs substrats correspondants réduisant ainsi les symptômes cliniques.

Nous avons pu établir cette preuve de concept sur un modèle animal d'achondroplasie souris transgéniques *Fgfr3^{ach/+}*. Cette expérimentation sur l'animal entier a pu être réalisée par transfert au moyen d'un virus *scaAV* qui permet d'obtenir des expressions géniques efficaces [9]. L'efficacité de cette thérapeutique chez l'animal fait supposer qu'elle pourrait l'être chez l'homme. Cette stratégie est ciblée sur un blocage de l'hyperactivité du FGFR3, dont l'expression post-natale est quasi exclusive au niveau de la plaque de croissance [3]. Conceptuellement une stratégie utilisant le transfert de cellules souches comme support de transfert génique permettant une synthèse localisée et ciblée du produit transgénique directement dans la plaque de croissance pourrait aussi être envisagée.

Une permanence de l'expression du produit du transgène sera probablement nécessaire durant toute la croissance. Même si elle est techniquement possible avec de telles stratégies de transfert génique, celles-ci sont peu envisageables chez l'enfant dans des conditions non vitales. De ce fait l'utilisation de formes recombinantes de FGFR3 solubles paraît plus réaliste. Les données d'efficacité et de sécurité devront être établies dans le modèle de souris *Fgfr3^{ach/+}*. Il est nécessaire d'établir la biodisponibilité d'une telle protéine au niveau du tissu cible, et sa pharmacodynamie, d'en évaluer la tolérance et d'optimiser le mode d'administration.

Il n'est pas attendu de réactivité immunologique vis-à-vis de la forme soluble de FGFR3, qui n'est qu'une partie tronquée de la protéine endogène normalement exprimée. La production de la protéine recombinante homologue présente naturellement chez l'homme pourra être envisagée. Toutefois, les essais d'enzymothérapie par thérapie recombinante ont démontré que le ciblage à certains tissus, notamment l'os, peut être imparfait et nécessiter une modification de structure protéique, comme par exemple celle de la phosphatase dans l'hypophosphatasie [10]. Une telle protéine modifiée pourrait, elle, générer une réactivité.

4. Au-delà de l'achondroplasie

Une thérapie spécifique de la dynamique du cartilage de croissance ciblant le FGFR3 pourrait avoir des indications dans d'autres pathologies sévères de la croissance. L'impact moléculaire en est une diminution de l'activité des MAPK au niveau de ce tissu, ce qui limite les risques théoriques de cancérogénèse qui font partie des risques liés à l'utilisation de GH et de l'IGF1.

L'hypothèse d'une dysrégulation moléculaire de l'activité des MAP kinases peut être faite dans certains syndromes comportant une résistance partielle à GH. Les systèmes de signalisation complexes en aval des récepteurs membranaires, affectés dans certains syndromes tels que le syndrome de Noonan (OMIM 163950), fréquemment dû à une mutation de la phosphatase SHP2 codée par le gène *PTPN11*, influent sur l'activité MAPK et PI3K [11]. La preuve d'une telle dysrégulation peut être faite dans un modèle animal de souris présentant une mutation du gène homologue *PTPN11*. Une approche translationnelle permettant de valider une telle hypothèse peut reposer sur l'étude de cellules (fibroblastes) issues de patients atteints de syndrome de Noonan. L'utilisation de formes solubles de FGFR3 pourrait se révéler efficace dans d'autres pathologies que l'achondroplasie. Une telle preuve de concept pourrait être établie d'abord chez l'animal.

La dysrégulation des systèmes liés aux FGF et à leurs récepteurs touche d'autres champs de la physiopathologie. L'excès de FGF23 est responsable d'hypophosphatémie chronique notamment dans les cas de dysplasie fibreuse graves. Une stratégie similaire à celle utilisée pour réduire l'activité du FGFR3 pourrait se révéler efficace pour le blocage des récepteurs du FGF23.

5. Conclusions

L'approche translationnelle vise à la transmission des connaissances et technologies de la physiopathologie fondamentale vers l'application humaine, en particulier thérapeutique. À l'évidence, les données éthiques et réglementaires imposent des étapes spécifiques de validation avant l'application à l'homme. Toutefois les stratégies utilisées pour la preuve de concept chez l'animal et cette application à l'homme peuvent être en grande partie similaires. En outre une telle preuve de concept peut être étendue à d'autres champs de la physiopathologie. L'interactivité permanente entre progression cognitive fondamentale et physiopathologie clinique est essentielle.

Références

1. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, et al. Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:3-18.
2. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007;370:162-72.

3. Ornitz DM. FGF signaling in the developing endochondral skeleton. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:205-13.
4. L'Hote CG, Knowles MA. Cell responses to FGFR3 signalling: growth, differentiation and apoptosis. *Exp Cell Res* 2005;304:417-31.
5. Dailey L, Laplantine E, Priore R, et al. A network of transcriptional and signaling events is activated by FGF to induce chondrocyte growth arrest and differentiation. *J Cell Biol* 2003;161:1053-66.
6. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003;423:332-6.
7. Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat Med* 2004;10:80-6.
8. Gouze JN, Evans CH, Ghivizzani SC, et al. Application des techniques de thérapie génique aux maladies ostéo-articulaires. *Med Sci (Paris)* 2007;23:303-9.
9. Warrington KH Jr, Herzog RW. Treatment of human disease by adeno-associated viral gene transfer. *Hum Genet* 2006;119:571-603.
10. Millan JL, Narisawa S, Lemire I, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2008;23:777-87.
11. Edouard T, Montagner A, Dance M, et al. How do Shp2 mutations that oppositely influence its biochemical activity result in syndromes with overlapping symptoms? *Cell Mol Life Sci* 2007;64:1585-90.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Lymphomes, Maladie de Hodgkin

Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes

New insights in Hodgkin's lymphoma biology

J. Landman-Parker*, S. Gorde-Grosjean

Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique. Hôpital d'Enfants, Armand-Trousseau, 26, avenue Arnold-Netter, 75012 Paris, France

Décrié par Thomas Hodgkin en 1832, la maladie de Hodgkin a conduit à de nombreuses hypothèses étiopathogéniques. Ce n'est que récemment, au cours des 10 dernières années, que de nombreuses avancées ont permis de mieux décrire la nature de la cellule de Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS), les lésions oncogénétiques récurrentes présentes et le rôle pathogène du virus Epstein Barr qui seront brièvement résumés ici.

Le lymphome de Hodgkin (LH) est caractérisé par la présence de cellules HRS au sein d'un ganglion dont l'architecture est profondément remaniée. Ces cellules, en règle en faible quantité (moins de 1 %), sont associées à une réaction tissulaire inflammatoire intense et polymorphe comprenant des lymphocytes T et B ainsi que de nombreuses autres cellules. Cette réaction tissulaire (présence de fibrose notamment) et cellulaire est à l'origine des différents types histopathologiques décrits. En 1994 la classification REAL puis WHO a évolué et conclu à la subdivision du LH en 2 types principaux : le LH classique et le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPHL) correspondant à 5-10 % des cas [1]. Le LH est l'un des lymphomes les plus fréquents dans le monde occidental (3 cas pour 100 000 habitants par an). En France, la mise en place d'un registre des cancers pédiatriques en 1999 a permis de montrer qu'environ 110 nouveaux cas par an sont rapportés chez les patients de moins de 18 ans sachant que la médiane d'âge dans cette population est de 14 ans et que cette maladie est exceptionnelle avant 4 ans. L'incidence du LH est stable dans le temps et fait notable, les taux de mortalité rapportés ont été divisés par 2,5 en 20 ans.

1. Quelle est l'origine des cellules HRS ?

Si la cellule de Reed Sternberg a été décrite voilà plus de 100 ans (en 1898 par Carl Sternberg et en 1902 par Dorothy Reed), ce n'est que récemment que l'origine lymphoïde B a été identifiée dans la majorité des LH. Les études anciennes basées sur le phénotype des cellules HRS avaient conduit à l'hypothèse que les cellules dendritiques ou les macrophages voire les granulocytes étaient à l'origine des cellules HRS. Ce sont principalement les travaux de Kuppers et al. qui ont conduit à la conclusion que les cellules HRS dérivent de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires [2]). L'utilisation des techniques de

vidéo-microdissection permettant l'analyse par PCR de cellules HRS isolées a permis de démontrer que les cellules HRS étaient clonales et qu'elles présentaient les caractéristiques de cellules lymphocytaires B en cours de maturation. En effet, l'analyse de plusieurs cellules HRS issues d'un ganglion pathologique montre la présence d'un réarrangement clonal de la portion hypervariable des gènes (V) des chaînes légères ou lourdes des immunoglobulines (Ig). Les cellules HRS sont porteuses de mutations somatiques des gènes IgV. Ces mutations sont associées dans les lymphocytes B normaux à la phase de prolifération puis d'apoptose des cellules B dans les centres germinatifs ganglionnaires. Schématiquement les mutations observées dans les HRS conduisent à faire l'hypothèse que ces cellules porteuses de réarrangements en règle non fonctionnels, des IgV échappent néanmoins à l'apoptose par le biais de mécanismes oncogéniques complexes. Si ces analyses ont permis d'élucider la nature des cellules HRS, il existe toutefois de rares observations de LH de phénotype T porteur de réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) et ne présentant pas de réarrangement IgV

2. Quels sont les mécanismes à l'origine du phénotype des cellules HRS ?

Le phénotype des cellules HRS est très éloigné d'un lymphocyte B « normal » traduisant une « reprogrammation » de la cellule : ces cellules ne présentent pas d'immunoglobuline de surface fonctionnelle et ont globalement perdu l'expression de nombreux gènes associés au phénotype B. Toutefois les HRS gardent la capacité d'interagir avec les lymphocytes T avec en particulier l'expression commune du CD30, du CD40 et du CD80, et sécrètent de nombreuses chémokines et cytokines conduisant au recrutement des cellules inflammatoires probablement essentielles à leur survie.

La rareté des cellules HRS a longtemps limité l'identification des lésions géniques à l'origine de leur phénotype. De nombreuses anomalies cytogénétiques sont rapportées dans la littérature mais celles-ci sont très variables et semblent aléatoires traduisant une instabilité chromosomique à ce jour mal expliquée. Toutefois des approches combinant les analyses du transcriptome des HRS, la cytogénétique moléculaire ainsi que l'analyse des lignées cellulaires permettent de montrer la présence de plusieurs mécanismes associés à la transformation de ces cellules [3].

* Auteur correspondant.
 e-mail : judith.landman-parker@trs.aphp.fr

Les mutations récurrentes des gènes de la voie de signalisation apoptotique $\text{Nf-}\alpha\text{B}$: des mutations somatiques – amplifications ou délétions des gènes REL , $\text{TNF}\alpha$ -induce protein3, NFKBIA – surviennent dans 15 à 50 % des cas de LH classique. Plusieurs mutations peuvent coexister suggérant le rôle essentiel de l'activité anti-apoptotique de la voie $\text{Nf-}\alpha\text{B}$ dans la physiopathologie du LH. Les anomalies de la voie JAK-Stat sont également décrites dans 40 % des cas et conduisent à des signaux de survie cellulaire. Contrairement aux autres lymphomes (à l'exception des lymphomes B médiastinaux), de nombreux récepteurs de tyrosines kinases sont exprimés par les HRS par un phénomène paracrine et autocrine et contribuent à la survie et la prolifération cellulaire. Enfin, plus récemment, des délétions du gène TP53 dans 10 % des cas ont été décrites.

De nombreux autres mécanismes contribuant au phénotype du LH de Hodgkin sont également rapportés notamment épigénétiques conduisant à la dérégulation des facteurs de transcription associés au développement des cellules B et à l'activation des signaux de survie des cellules HRS.

3. Le rôle du virus EBV

Trente à 50 % des LH de Hodgkin expriment les gènes de latence de type II du virus EBV : LMP1 , LMP2 , EBNA1 et BamH1A . Les études épidémiologiques puis biologiques ont suspecté le rôle du virus EBV dans le développement du LH. Une étude récente a permis de confirmer ce lien en montrant l'existence d'un risque $\times 4$ de développer un lymphome de Hodgkin EBV+ dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse [4].

In vitro et in vivo les principaux arguments en faveur du rôle pathogène de l'EBV sont multiples [5] : 1) l'intégration du génome EBV dans les cellules HRS est clonale montrant que celle-ci survient préalablement au développement de la maladie ; 2) l'expression stable du gène LMP1 dans les cellules lymphoïdes reproduit le phénotype des HRS et active de nombreux signaux de survie cellulaire ; 3) l'expression de LMP2 dans les souris transgéniques modifie l'expression de nombreux gènes spécifiques de la lignée B ; 4) un modèle de cellules B issues des centres germinatifs ganglionnaires confirme que le virus EBV permet à ces cellules BCR négative d'échapper à l'apoptose ; 5) les LH présentant des mutations somatiques non fonctionnelles des Ig V sont plus fréquemment EBV+.

L'hypothèse d'un autre virus à l'origine des formes EBV négatives est souvent discutée dans la littérature mais n'a pas été confirmée à ce jour.

4. Lymphomes de Hodgkin familiaux et secondaires

Les pathologies favorisant le développement de la maladie de Hodgkin sont connues et restent exceptionnelles. Il s'agit principalement des déficits immunitaires constitutionnels tels que : l'ataxie télangiectasie, les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X, les déficits immunitaires combinés et les syndromes récemment identifiés liés aux anomalies des voies d'apoptose. Des déficits immunitaires acquis après leucémies aiguës, transplantations médullaires ou transplantations d'organes et après traitement prolongé par immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement de LH. Au cours de l'évolution de l'infection à VIH, le risque de développer un LH est augmenté ; dans ce cadre, le LH est EBV+ dans 100 % des cas. Enfin les formes familiales sont connues depuis la fin des années 1970, il existe un risque multiplié par 3 à 7 chez les sujets apparentés, et un risque relatif élevé chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse d'un (ou plusieurs) gènes de susceptibilité est fortement suspectée [6].

5. Conclusion

LH est un modèle pathologique unique et de nombreuses questions se posent encore quant à l'origine de cette maladie. Les avancées biologiques devraient permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques en particulier pour les 10% des patients qui ne sont pas guéris par les traitements actuels.

Références

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008;112:4384-9.
2. Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA* 99;91:10962-6.
3. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009;9:15-27.
4. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003;349:1324-32.
5. Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J Clin Pathol* 2007;60:1342-9.
6. Pang D, Alston D, Eden TO, et al. Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2008;123:1407-10.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Fuorodésoxyglucose (FDG), Tomographie par Émission de Positons (TEP), Maladie de Hodgkin, Lymphomes

TEP-TDM au FDG et lymphomes de Hodgkin de l'enfant

FDG PET/CT and childhood Hodgkin lymphoma

F. Montravers*, K. Kerrou, V. Huchet, O. Pascal, J.-N. Talbot

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Tenon, Paris, France

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie fonctionnelle actuellement de plus en plus souvent couplée à l'imagerie TDM grâce aux machines hybrides TEP-TDM.

Le fluorodésoxyglucose (FDG) marqué par l'émetteur de positons fluor-18 est un traceur d'hypermétabolisme non spécifique dont la captation est liée aux transporteurs membranaires du glucose et à l'activité enzymatique glycolytique (hexokinase) intracellulaire.

La TEP au FDG est devenue un outil d'imagerie actuellement d'intérêt reconnu dans la prise en charge des lymphomes en particulier chez l'enfant [1-5].

1. Rappel sur la technique d'examen

Le fluor-18 est un radionucléide de période 110 minutes, émetteur de positons et produit dans un cyclotron. Après un parcours très court dans la matière (de l'ordre du millimètre), le positon se dématérialise avec un électron ce qui conduit à l'émission simultanée de deux photons d'énergie 511 keV chacun, émis pratiquement à 180° l'un de l'autre (photons d'annihilation). Ces photons énergétiques et émis « en coïncidence » sont détectés par des caméras TEP dont les plus récentes comportent des cristaux détecteurs permettant la mise en évidence de lésions hypermétaboliques infracentimétriques (le seuil de détection est de 5-6 mm) et sont couplées à la TDM, ce qui permet grâce aux rayons X d'une part de réaliser la correction des différences d'atténuation et d'autre part de situer anatomiquement les foyers détectés.

Après mesure de la glycémie au bout du doigt, une activité de l'ordre de 5 MBq/kg de FDG-(18F) est injectée par voie intraveineuse directe par la tubulure d'une perfusion de sérum physiologique chez l'enfant à jeun depuis au moins 6 h, allongé, au repos musculaire. L'enfant reste allongé pendant 1 heure après l'injection puis la perfusion est retirée, et l'examen TEP-TDM est réalisé, immédiatement après miction. Le champ exploré couvre habituellement la tête, le cou, le tronc et la moitié supérieure des cuisses en 20 à 30 minutes selon la taille de l'enfant, une acquisition complémentaire du reste des membres pouvant être réalisée si nécessaire.

Le cerveau fixe intensément le FDG puisque le glucose constitue son substrat énergétique essentiel. Le système urinaire (reins et vessie, uretère en cas de stase ou d'ectasie) est également visualisé car le FDG, contrairement au glucose, n'est pas totalement

réabsorbé au niveau du tubule rénal. Les muscles peuvent être visualisés en cas de contracture ou lorsqu'une activité musculaire intense précède l'examen. Le myocarde est en principe peu ou non visible lorsque l'enfant est à jeun (les acides gras libres constituant alors son substrat énergétique) mais fixe parfois franchement le FDG même lorsque le jeûne est respecté. Enfin, la cavité buccale, le pharynx, l'estomac et le côlon peuvent fixer le FDG de façon généralement diffuse et modérée.

Le respect d'un jeûne de 6 heures limite la compétition entre le glucose endogène et l'analogue marqué du glucose, l'existence d'une hyperglycémie pouvant être source de résultats faussement négatifs. Ainsi, le diabète sucré constitue une contre-indication relative de l'examen, dont il risque de diminuer la sensibilité, celui-ci pouvant toutefois être réalisé après obtention d'un équilibre glycémique le plus parfait possible. Chez tous les patients, l'examen est interprété sous toutes réserves dès que la glycémie est supérieure à 8 mmol/L.

2. TEP/TDM au FDG et détermination du stade des lymphomes de Hodgkin de l'enfant

La fixation du FDG est constante dans les lymphomes de Hodgkin, quel que soit le sous type.

L'examen doit être réalisé avant l'instauration de la chimiothérapie, un examen réalisé un seul jour après le début du traitement pouvant déjà être négatif. La corticothérapie peut également jouer un rôle pour diminuer la fixation du FDG, compte tenu de la part de cellules inflammatoires pouvant être très importante dans la masse tumorale. Nous avons observé, dans un cas de lymphome de Hodgkin de stade IV chez un enfant, un résultat faussement négatif de la TEP au FDG réalisée avant le début de la chimiothérapie mais alors que l'enfant recevait une corticothérapie à haute dose compte tenu de l'agressivité de la maladie [6].

Dans ce contexte de stadification, il a été montré que la TEP au FDG était plus performante que la scintigraphie au gallium-67 en particulier pour l'étude de l'abdomen et du pelvis [7] et plus performante que la TDM pour la détection des atteintes extraganglionnaires et de la moelle osseuse. Du fait du caractère parfois microscopique de l'invasion de la moelle osseuse, la TEP au FDG ne permet pas de s'affranchir de la réalisation de la biopsie

* Auteur correspondant.
 e-mail : francoise.montravers@tnn.aphp.fr

ostéo-médullaire mais peut guider le site d'une nouvelle biopsie en cas de discordance entre une biopsie ostéomédullaire négative et un ou des foyers pathologiques du FDG.

La TEP au FDG réalisée grâce aux machines hybrides TEP-TDM est plus performante qu'avec les machines de TEP seule, en particulier grâce à l'amélioration de la spécificité : les foyers de fixation physiologiques ou non néoplasiques sont en effet plus faciles à reconnaître grâce aux informations anatomiques apportées par la TDM.

Lors de la stadification, des modifications du stade et/ou de la prise en charge, induites par la TEP au FDG ont été rapportées de façon variable dans la littérature. La TEP au FDG permet de modifier le stade de la maladie dans 8 à 20 % des cas, avec modification potentielle du traitement dans 3 à 25 % des cas. Néanmoins, et même si la pertinence de l'impact peut être vérifiée (par l'obtention de la preuve histologique d'une localisation méconnue faisant modifier le stade), il n'est pas certain qu'une intensification thérapeutique se justifie dans tous les cas. En effet, les schémas thérapeutiques ont été établis en fonction des données de la TDM et intensifier le traitement en raison de lésions de petite taille, détectées seulement par la TEP au FDG peut amener à un traitement inutilement intensif (et à un risque de complications à long terme). Dans le contexte actuel de tendance à l'allègement du traitement des formes localisées en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, les informations complémentaires apportées par la TEP au FDG lors de la détermination du stade doivent être contrôlées et intégrées dans une prise en charge tenant compte de l'ensemble des facteurs pronostiques. Pour l'optimisation de la radiothérapie, la TEP au FDG a un rôle important pour éviter tout sous-traitement (tous les sites initialement envahis devant être traités) mais aussi pour épargner le tissu initialement indemne. Cette tendance, associée à la diminution globale de la dose, vise à réduire les complications de la radiothérapie.

3. TEP/TDM au FDG et évaluation thérapeutique

Pour le lymphome de Hodgkin, lymphome curable pour lequel le but recherché est l'obtention d'une rémission complète en fin de traitement, l'examen TEP au FDG en fin de traitement est fondamental. Il doit être réalisé au moins 3 semaines après la fin de la chimiothérapie et à distance suffisante de la radiothérapie (au mieux 8 à 12 semaines après). À ce stade, la persistance de masses résiduelles est un problème fréquent, en particulier chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin de type scléronodulaire. En cas de fixation pathologique du FDG au sein d'une masse résiduelle, la persistance de lymphome viable doit être vérifiée histologiquement avant de conclure à une atteinte résiduelle nécessitant une intensification thérapeutique. Si la biopsie est dangereuse ou difficile, une bonne solution alternative peut être de renouveler l'examen TEP au FDG un à deux mois après l'examen de fin de traitement pour vérifier la persistance de l'hyperfixation. En cas de foyer(s) apparus en des sites initialement non concernés par le lymphome, la probabilité de foyers inflammatoires ou infectieux non néoplasiques est élevée et ces foyers ne doivent pas être considérés en première intention comme des rechutes. Ceci est en particulier applicable aux foyers pulmonaires, plus fréquemment liés à des complications infectieuses chez ces patients fragilisés par le traitement qu'à une évolutivité de la maladie.

Un examen TEP au FDG réalisé en cours de traitement (après un ou deux cycles de chimiothérapie) a une valeur pronostique reconnue mais ne doit pas faire changer la thérapeutique en dehors d'essais cliniques. Une fixation persistant à ce stade n'a pas toujours de signification péjorative, en particulier lorsque le volume tumoral initial était très important. À l'inverse, la négativation précoce de la TEP au FDG peut permettre, dans le cadre d'essais cliniques, de diminuer la thérapeutique, avec pour objectif de limiter les effets secondaires à long terme des traitements. La TEP au FDG permet en effet une prédiction fiable de l'évolution à long terme dans 95 % des cas [8]. Dans tous les cas, ces examens TEP au FDG doivent être réalisés le plus à distance possible de la dernière injection de chimiothérapie, en pratique dans les 4 jours précédant le cycle suivant.

4. Limites de la technique

La TEP au FDG n'a pas la capacité de détecter une lésion néoplasique lorsqu'elle est microscopique. En pratique, avec les caméras TEP de dernière génération, la plus petite taille des lésions détectables quand elles sont métaboliquement actives est de l'ordre de 5 à 6 mm. À l'inverse, des résultats faussement positifs sont possibles en cas de lésions inflammatoires non tumorales ou en cas de lésions infectieuses.

Certaines difficultés d'interprétation sont particulières à l'enfant et l'adulte jeune. Une fixation artéfactuelle liée à l'activation de la graisse brune est particulièrement fréquente, souvent très extensive chez ces jeunes patients. Cet aspect est devenu plus facile à reconnaître grâce aux caméras TEP couplées à la TDM car il est simple de vérifier que les foyers d'hyperfixation se situent dans des territoires de densité graisseuse sur la TDM [9]. Cette activation reste néanmoins gênante avec parfois impossibilité de conclure sur l'existence de petites atteintes ganglionnaires résiduelles. Cette activation est probablement en partie due au froid et au stress et un bon moyen de la minimiser est de bien protéger ces patients du froid, dès avant l'injection et jusqu'à la réalisation de l'examen. Une autre particularité de l'examen au FDG de l'enfant est la visualisation fréquente et physiologique du thymus, traduisant son activation liée soit au jeune âge, soit à une réactivation post chimiothérapie [10]. Les fixations physiologiques thymiques sont habituellement faciles à reconnaître car elles sont diffuses, peu intenses et en forme de V inversé. Parfois, une difficulté d'interprétation peut toutefois se poser lorsqu'il existe du tissu thymique accessoire à distance de la fixation thymique principale. Enfin, il faut noter la fréquence de l'activation médullaire diffuse liée aux chimiothérapies et/ou aux traitements par facteurs de croissance granulocytaires ou par érythropoïétine, donnant un aspect d'hyperfixation médullaire diffuse, à ne pas interpréter à tort comme un envahissement néoplasique.

Références

1. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, et al. [18F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1155-65.
2. Korholz D, Kluge R, Wickmann L, et al. Importance of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence - consequences for the GPOH-HD 2003 protocol. *Onkologie* 2003;26:489-93.

3. Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC. PET imaging in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Radiol* 2004;34:190-8.
4. Depas G, De Barys C, Jerusalem G, et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;32:31-8.
5. Hermann S, Wormanns D, Pixberg M, et al. Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT. *Nuklearmedizin* 2005;44:1-7.
6. Montravers F, Landman-Parker J, Grahek D, et al. FDG-PET in childhood Hodgkin's lymphoma: reports on the false-negative, false-positive and unexpected results during a five-year experience. *J Nucl Med* 2006;47(Suppl1):144P.
7. Mody RJ, Bui C, Hutchinson RJ, et al. Comparison of (18)F Fluorodeoxyglucose PET with Ga-67 scintigraphy and conventional imaging modalities in pediatric lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:699-707.
8. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91:475-81.
9. Truong MT, Erasmus JJ, Munden RF, et al. Focal FDG uptake in mediastinal brown fat mimicking malignancy: a potential pitfall resolved on PET/CT. *Am J Roentgenol* 2004;183:1127-32.
10. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med* 2001;42:591-5.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Maladie de Hodgkin, Lymphomes

Lymphome de Hodgkin de l'enfant : stratégies thérapeutiques en Europe

Treatment of childhood Hodgkin's lymphoma: european trends

T. Leblanc

Service de Pédiatrie à orientation hématologique, Hôpital Saint-Louis,
1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

Le pronostic du lymphome de Hodgkin (LH) de l'enfant est bon avec une survie sans événement (SSE) qui est supérieure à 90 %. Le traitement administré est en revanche source de séquelles potentielles du fait de l'utilisation de certaines chimiothérapies et de la radiothérapie. L'objectif actuel des pédiatres est de continuer à diminuer la toxicité du traitement tout en conservant les mêmes taux de guérison. La rareté des cas pédiatriques de LH nécessite la mise en place de protocoles internationaux, seuls capables de réunir un effectif suffisant pour des études randomisées permettant des désescalades thérapeutiques contrôlées.

Cette volonté a permis la mise en place de deux protocoles pédiatriques européens, un pour la forme classique du LH, et l'autre pour les rares cas de LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL).

1. Protocole européen des LH de l'enfant : EuroNet PHL-C1

L'objectif principal de ce protocole est de réduire encore la toxicité du traitement, tout en conservant les bons résultats actuels, grâce à la prise en compte de la réponse précoce à la chimiothérapie.

1.1. Notion de stratification sur la réponse au traitement

L'analyse de la réponse précoce au traitement est devenue classique dans la prise en charge des hémopathies malignes de l'enfant. Le meilleur exemple de cette approche est celui du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques.

Bien que cette approche ait été moins utilisée pour le LH, on dispose de données des groupes Français et Allemand pour confirmer son intérêt. Néanmoins, la prise en compte de la réponse à la chimiothérapie (CT) a jusqu'ici reposé sur une analyse faite après l'ensemble de la CT planifiée (4 à 6 cures), et par tomodesitométrie, et non par tomographie par émission de positons au fluoro-glucose (TEP).

1.1.1. Expérience française

Le protocole MDH-82 de la SFOP avait permis de montrer que la dose de radiothérapie (RT) pouvait être réduite à 20 Gy chez les patients bons répondeurs après la CT alors que les autres patients recevaient une dose de 40 Gy. Cette bonne réponse

après la CT était le seul facteur pronostique identifié avec une SSE de 89 % pour les bons répondeurs et de 18 % pour les mauvais répondeurs [1].

Le protocole MDH-90 avait confirmé l'intérêt de la prise en compte de la réponse à 4 cures [2]. Les patients des stades I et II recevaient 4 cures de VBVP et, en cas de bonne réponse, ne recevaient que 20 Gy sur les territoires envahis avec d'excellents résultats (survie globale de 97 % et SSE de 91 %).

1.1.2. Expérience allemande

Le protocole DAL-HD 82 et les suivants intensifiaient la RT chez les mauvais répondeurs à la CT ; les doses délivrées (25 à 35 Gy) étaient augmentées de 5 à 10 Gy.

Le protocole GPOH-HD 95 [3] a montré que l'on pouvait supprimer la RT chez les patients de stade I et II, en rémission complète après la CT, sans altérer les résultats.

L'étude pilote GPOH-HD 2002 et le protocole GPOH-2003 ont montré l'intérêt du TEP dans l'analyse de la réponse précoce [4]. Les premières données de ces études permettent d'estimer que la proportion de patients négatifs en TEP après 2 cures varie de 33 à 66 % selon le stade.

1.2. Limitation de la place de la radiothérapie

Les doses classiques de RT utilisées dans le LH étaient de 35-40 Gy et les champs d'irradiation étaient étendus puisqu'on irradiait aussi les aires adjacentes aux aires envahies. Dès le début des années 80, les pédiatres ont cherché à diminuer l'intensité de la RT qui est particulièrement toxique chez l'enfant, notamment en termes de croissance (atteintes du rachis, syndrome des petites clavicules et syndrome restrictif pulmonaire).

Cette désescalade s'est faite de deux manières : réduction de la dose délivrée et réduction de la taille des champs d'irradiation en se limitant aux aires envahies. Dès le MDH-82 la dose de radiothérapie a été limitée à 20 Gy dans les seules aires envahies pour les patients bons répondeurs [3, 4]. Les protocoles allemands ont également vu se réduire la place de la RT avec des doses délivrées diminuées progressivement à 20 Gy au niveau des territoires envahis uniquement à partir du GPOH-HD 95 [5]. Enfin, à partir de cette même étude, le groupe allemand a poursuivi cette désescalade en n'irradiant pas les patients qui étaient en rémission complète (RC) après l'ensemble de la CT ; pour les stades IA et IIA la survie sans événement est restée excellente : 97 %. En revanche, pour les formes plus étendues les patients en rémission mais non

* Auteur correspondant.
e-mail : thierry.leblanc@sls.aphp.fr

irradiés avaient une SSE inférieure à celle des patients irradiés : 78 % versus 92 % [5]. À noter qu'il s'agissait ici d'une analyse par tomodensitométrie après l'ensemble de la CT.

1.3. Réduction de l'utilisation des alkylants

Historiquement les alkylants ont été très employés dans le traitement du LH. Les plus utilisés étaient la procarbazine (P des cures de MOPP, COPP et OPPA), la méchloréthamine (M du MOPP) et la dacarbazine (D de l'ABVD). Leur toxicité notable (induction de leucémies ou de myélodysplasies, impact gonadique avec stérilité chez le garçon et ménopause précoce chez les filles) ont conduit à réduire leur utilisation.

La première approche a été de remplacer la procarbazine par la dacarbazine moins gonadotoxique. Ceci a été fait dans l'ABVD qui reste chez l'adulte une cure de référence. Le suivi des patients traités par ABVD a confirmé le caractère non stérilisant de la dacarbazine.

Plus récemment le groupe allemand a remplacé la procarbazine de l'OPPA par de l'étoposide (cure OEPA). L'étude DAL-HD 85 avait supprimé la procarbazine mais les résultats étaient inférieurs à ceux de l'étude précédente et la procarbazine a été réintroduite avec les cures de COPP. Les résultats encore insuffisants ont fait reprendre ensuite les cures d'OPPA pour les filles, les garçons recevant des cures d'OEPA où la procarbazine était remplacée par de l'étoposide (protocole DAL-HD 90). Cette fois-ci les résultats ont été bons avec une SSE à 5 ans de 91 % pour les filles et de 89 % pour les garçons, et une survie globale de 98 % [6]. Néanmoins cette différence entre les filles et les garçons s'est accentuée dans l'étude suivante, raison pour laquelle les cures d'OEPA ont été intensifiées (augmentation de la dose d'étoposide de 20 %). Enfin, la procarbazine du COPP a été remplacée par de la dacarbazine (COPDAC). La faisabilité de ces cures d'OEPA intensifiées et de COPDAC a été démontrée dans une étude pilote (GPOH-HD 2002).

Rappelons que le groupe français a montré que l'on pouvait traiter efficacement les patients de stade I et II par 4 cures de type VBVP n'apportant ni alkylant, ni anthracycline [4].

1.4. Principes et objectifs du protocole EuroNet PHL-C1

Les deux objectifs principaux de ce protocole, activé en France en 2008, sont :

- de supprimer, quel que soit le stade, la RT en cas de bonne réponse à 2 cures d'OEPA définie par la négativation de la fixation à la TEP ;
- de démontrer par un essai randomisé que la dacarbazine peut remplacer la procarbazine.

L'étude est européenne (9 pays) et doit inclure 2200 patients en 6 ans dont 500 en France.

La stratification repose sur la classification d'Ann Arbor prenant en compte le stade anatomique, l'existence ou non d'une extension par contiguïté et la présence ou non de signes inflammatoires cliniques. Trois groupes thérapeutiques sont définis : **TG1** : stades IA, IB et IIA ; **TG2** : stades IEA, IEB, IIEA, IIB et IIIA ; et **TG3** : stades IIEB, IIIE, IIIB, IVA et IVB :

- les patients du TG1 sont traités par 2 cures d'OEPA ;
- les patients des groupes TG2 et TG3 reçoivent 2 cures d'OEPA puis 2 (TG2) ou 4 (TG3) cures de COPP ou de COPDAC selon la randomisation.

Pour tous les groupes, seuls les patients qui ne sont pas bons répondeurs après les 2 premières cures, seront irradiés à la dose de 19,8 Gy. Les champs d'irradiation sont définis au moment du diagnostic et limités, au sein d'une aire anatomique, aux atteintes

initiales avec une marge de sécurité de 1 à 2 cm. Pour le médiastin, la région para-aortique et la région pelvienne, régions anatomiques où la toxicité de la RT est spécialement marquée, on tiendra compte de la réduction tumorale après la CT afin d'éviter une irradiation trop étendue.

Globalement ce protocole, s'il confirme son efficacité, permettra de guérir les enfants atteints de LH avec un risque de séquelles qui sera beaucoup diminué.

2. Traitement des LHNPL de l'enfant : protocole ENPHL-2005

Le LHNPL ou lymphome de Poppema ou paragranulome de Poppema et Lennert correspond à ce qu'on appelait la maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire et nodulaire, sous-type histologique qui a été exclu du cadre des LH par la classification OMS. Le LHNPL est maintenant reconnu comme un lymphome de type B. Le LHNPL se caractérise par une forte prédominance masculine, la rareté des formes étendues ou inflammatoires, son caractère indolent mais une tendance à rechuter marquée tout en gardant un excellent pronostic global en termes de survie. Histologiquement sont caractéristiques l'aspect particulier des cellules (cellules pop corn) et l'expression d'un marqueur B fort, le CD20 qui permet l'utilisation d'un traitement par anticorps monoclonal, le Mabthéra®.

Le LHNPL est rare chez l'enfant chez lequel la possibilité d'être amené à traiter plusieurs rechutes doit rendre spécialement prudent en termes de risque de séquelles liées à l'effet cumulatif des traitements.

L'expérience de la SFOP avait montré qu'une partie notable des patients pouvait être guérie par une chirurgie d'exérèse simple [6] et ceci a été confirmé par une étude européenne : pour les 51 patients en rémission complète après chirurgie, la survie globale est de 100% et la SSE de 57 % [7].

Le groupe anglais a évalué une chimiothérapie peu intensive se limitant à 3 cures de CVP (Cyclophosphamide, Vinblastine, Prednisone) faites à intervalles de 15 jours.

Ces données ont abouti à un protocole européen pour les stades IA et IIA qui représentent la grande majorité des patients. Les objectifs principaux de ce protocole sont :

- de confirmer de façon prospective qu'une exérèse complète permet de guérir plus de 50 % des patients ;
- de confirmer qu'une chimiothérapie limitée (3 cures de CVP) permet de guérir plus de 80 % des patients de stade IA ayant eu une exérèse non complète ou de stade IIA.

Les patients de stade plus étendu ou avec signes inflammatoires doivent être traités selon le protocole Euro Net PHL-C1. Le Mabthéra® n'est pas recommandé en première ligne.

Références

1. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992;10:1602-8.
2. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18 :1500-7.

3. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003; 215:139-45.
4. Körholz D, Claviez A, Hasenclever D, et al. The concept of the GPOH-HD 2003 therapy study for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies. *Klin Padiatr* 2004;216:150-6.
5. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3736-44.
6. Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection: a study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*, 2003;21: 2948-52.
7. Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;110:179-85.

REPRODUCTION INTERDITE



Maladie de Hodgkin de l'enfant. Expérience marocaine

Childhood Hodgkin's disease in Morocco

M. Harif*, A. Madani, L. Hessissen, S. Zafad, M. Khattab, A. Quessar, S. Benchekroun

CHU Mohammed VI, Rue Ibn Sina, Amarchich, Marrakech, Maroc

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Maladie de Hodgkin, Lymphomes

La prise en charge de la maladie de Hodgkin dans les pays développés a connu des progrès majeurs permettant en quelques décennies d'espérer la guérison de plus de 90 % des patients alors qu'il s'agissait d'une maladie mortelle pour la plupart des patients. Ces résultats ont pu être atteints grâce à une identification d'outils thérapeutiques efficaces et peu toxiques, une amélioration des moyens diagnostiques et une meilleure caractérisation de facteurs pronostiques mais aussi par le développement social et économique des pays occidentaux permettant aux patients et à leurs parents d'adhérer au traitement et au suivi. Dans les pays en voie de développement, les progrès de la médecine moderne n'ont pu être reproduits du fait de l'insuffisance des ressources mises à la disposition des équipes soignantes, la maladie cancéreuse n'étant pas la priorité des gouvernements mais aussi du contexte culturel et social. Ces contraintes poussent les soignants à procéder à des adaptations des programmes de prise en charge selon les conditions locales. Dans ce travail nous rapportons l'expérience de prise en charge de la maladie de Hodgkin de l'enfant au Maroc.

1. Contexte de prise en charge

La majorité des enfants atteints de cancer sont pris en charge au niveau des centres hospitaliers universitaires de Casablanca et de Rabat. Ces centres disposent d'unités spécialisées d'oncologie pédiatrique depuis 1980 et de centres de radiothérapie. La disponibilité des médicaments a durant cette période été variable. Ces unités prennent en charge 700 à 800 nouveaux patients par an. La couverture par une assurance maladie ne concernait que 15 % de la population. Afin de répondre aux besoins des patients, des associations non gouvernementales se sont mobilisées pour soutenir les équipes soignantes dans leur effort pour reproduire les excellents résultats actuellement attendus dans le traitement de ces patients. En 1996, la Société Marocaine d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SMHOP) a été créée et a entrepris entre autre le développement de programmes thérapeutiques adoptés dans toutes les unités. Parallèlement, l'intégration au Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique et le jumelage avec l'Hôpital Saint Jude (Memphis/TN, USA) ont été contributifs au développement des unités.

2. Expérience de l'unité d'hématologie et oncologie pédiatrique de Casablanca

Entre 1978 et 2001, 203 patients de moins de 18 ans ont été pris en charge dans cette unité pour maladie de Hodgkin dont le diagnostic a été confirmé par une étude histopathologique. Le bilan d'extension comporte l'hémogramme, la vitesse de sédimentation, la radiographie du thorax et l'échographie abdominale. La recherche d'adénopathies abdominales a été faite par lymphographie pédieuse jusqu'en 1996. La TDM thoraco-abdominale est préconisée depuis 1990. Durant cette période, le protocole de traitement a associé selon les groupes pronostiques MOPP/COPP ou ABVD avec une irradiation variant de 24 à 36 Gy en champs étendus jusqu'en 1984 et en territoire initialement envahis ultérieurement. Les enfants de moins de 5 ans ne reçoivent pas de radiothérapie complémentaire. L'âge moyen de cette population est de 10,3 ans, dont 15 % de moins de 5 ans. Une nette prédominance masculine est à relever (sex ratio M/F : 2,9/1). Il est à relever également le changement dans le temps des types histopathologiques rapportés au profit du type 2 (tableau I). La distribution des stades d'extension retrouve 5 % de stades I, 38 % de stades II, 29 % de stades III et 26,5 % de stades IV. Dans 3 cas (1,5 %) le stade n'a pu être précisé. Durant cette période 69 patients (34 %) ont été perdus de vue, avant traitement (12 cas), pendant (23 cas) ou immédiatement après le traitement (34 cas). L'évaluation a porté sur les 131 patients suivis. Cent quatre patients (80 %) ont été mis en rémission complète (RC) et 22 ont rechuté après un recul de 9 à 84 mois. La survie globale à 10 ans est de 64% et la survie sans rechute (SSR) à 58 %. Les RC et les SSR ont enregistré une progression durant cette période (tableau II).

3. Protocole national : résultats préliminaires

En 2004, sous la direction de la SMHOP, un protocole national prospectif de prise en charge de la maladie de Hodgkin a été mis au point avec comme objectifs la diminution du taux des perdus de vue à moins de 10 %, un taux de RC de 90 % et un taux de SSR de 80 %. Le programme de traitement comporte 4 cures VAMP (Vinblastine, Doxorubicine, Méthotrexate, Prednisone) dans le groupe favorable et 2 cures OPPA (Vincristine, Doxorubicine, Procarbazine, Prednisone) suivies de 4 cures COPP (Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone) dans le groupe

* Auteur correspondant.
e-mail : m.harif@menara.ma

Tableau I
Évolution des types histologiques

Type histologique	1978-1983	1984-1988	1989-1998	1999-2001	Total
1	10 (35,8 %)	12 (23,1 %)	10 (11,2 %)	NP	32 (15 %)
2	6 (21,4 %)	8 (15,4 %)	44 (49,4 %)	23 (67,4%)	81 (40 %)
3	10 (35,8 %)	26 (50 %)	28 (31,5 %)	11 (32,6%)	75 (37 %)
4	NP	4 (7,7 %)	2 (2,3 %)	NP	6 (3 %)
NP	2 (7 %)	2 (3,8 %)	5 (5,6 %)	NP	9 (5 %)
Total	28	52	89	34	203

NP : Non précisé

défavorable. Tous les patients reçoivent une irradiation au niveau des champs initialement envahis à la dose de 20 Gy. De janvier 2004 à Mars 2008, 175 cas ont été enregistrés. Neuf patients ont été exclus du fait de traitement antérieur dans 7 cas et refus parental dans 2 cas. L'âge des patients varie de 3 à 20 ans avec une moyenne de 11 ans dont 11 % ont un âge de 5 ans ou moins. Le sex ratio M/F est de 2. Dans 86 % des cas, les patients ne bénéficient pas de couverture sociale. La répartition des stades pour 160 patients retrouve 6 stades I, 66 stades II, 58 stades III et 30 stades IV. Les stades IV correspondent à l'atteinte médullaire dans 1 cas, du foie dans 7 cas, des poumons dans 6 cas, des poumons et des os dans 2 cas, de la plèvre dans 2 cas et des poumons et du foie dans 1 cas. Les données concernant 163 patients montrent 8 décès dont 2 par échec du traitement. Pour les 155 autres patients, 113 sont en rémission complète (69 %), 5 patients en échec et 15 patients ont été perdus de vue (9,6 %). Le reste des patients est en cours de traitement.

4. Discussion

Le profil épidémiologique de la maladie de Hodgkin revêt des particularités dans les pays en voie de développement. Ainsi, elle semble survenir à un âge plus précoce. Dans cette étude, 15% puis 11 % des patients ont un âge de 5 ans ou moins. Çavdar et al. en Turquie rapportent une fréquence de 27 % de maladie de Hodgkin chez des enfants de moins de 6 ans [1]. L'infection précoce par le virus Epstein-Barr (EBV) semble jouer un rôle favorisant. Weinreb

et al. au Kenya [2] et Dinand et al en Inde [3] rapportent plus de 90 % d'infection EBV chez les enfants atteints de maladie de Hodgkin. Il est à relever par ailleurs que la présence du LMP1 marqueur de l'EBV au niveau du tissu tumoral est un facteur de mauvais pronostic [4]. La survenue de la maladie à un âge précoce pose par ailleurs le problème de l'adaptation du traitement étant donné la particulière vulnérabilité des très jeunes enfants. Le type 3 est également plus fréquemment rapporté dans les pays en voie de développement. Il est intéressant de relever l'augmentation sensible du type 2 durant la dernière période de l'étude. D'autre part les stades avancés III et IV représentent plus de la moitié de la population alors qu'il est de près de 30 % dans les pays développés. Ceci rend compte des retards diagnostiques.

Le problème de l'adhérence au traitement est lié essentiellement aux difficultés d'accès aux soins mais aussi parfois à une information insuffisante du patient ou de ses parents. La moitié des patients a ainsi été perdue de vue dans la série rapportée par Hessissen et al. [5]. Dans cette étude le taux de perdus de vue est passé de 34 % dans la première série à 9,6 % dans l'étude nationale. L'effort qui a été consenti pour le soutien à ces patients a permis cette diminution significative. Un recul plus important est nécessaire pour évaluer l'impact sur la survie des patients.

L'évolution des résultats thérapeutiques montre une diminution des taux de rechute et une amélioration des taux de survie. Ces résultats restent inférieurs à ceux actuellement rapportés dans les pays développés où les taux de survie sont de près de 90 % [6].

Tableau II
Évolution des résultats thérapeutiques

	1978-1980	1981-1983	1984-1988	1989-1998	1999-2001
Nombre	7	21	52	89	34
Évaluable	6	16	27	62	20
Rémission complète	5	11 (68 %)	22 (81 %)	52 (84 %)	14 (70 %)
Rechute	4	5 (45 %)	2 (9 %)	11 (21 %)	0
Survie globale	3/6	45 %	80 %	64 %	70 %
Survie sans rechute	1/6	40 %	72 %	63 %	70 %

Références

1. Çadvar AO, Gözdasoglu S, Yavuz G, et al. Characteristics of "early type-I pattern" (0-6 years) Hodgkin's disease in Turkish children. *Turk J Haematol* 2002;19:55-62.
2. Weinreb M, Day PJR, Niggli F, et al. The consistent association between Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease in children in Kenya. *Blood* 1996;87:3828-36.
3. Dinand V, Dawar R, Arya LS, et al. Hodgkin's lymphoma in Indian children: prevalence and significance of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Eur J Cancer* 2007;43:161-8.
4. Claviez A, Tiemann M, Lüders H, et al. Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4048-56.
5. Hessissen L, Oulhiane N, ElKhorassani M, et al. Pediatric Hodgkin's disease in Morocco. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:199.
6. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine and prednisone before low-dose radiation therapy. Results of the French Society of Pediatric Oncology study MDH 90. *J Clin Oncol* 2000;18:1500-7.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Créatine kinase,
Maladies neuro-musculaires,
Maladies métaboliques

Stratégie diagnostique devant une hyperCKémie chez l'enfant

Diagnostic approach of hyperCKemia in childhood

P. Sabouraud*, J.-M. Cuisset, C. Cancès, S. Chabrier, J.C. Antoine, C. Richelme,
B. Chabrol, I. Desguerre, F. Rivier* & Commission maladies neuromusculaires
de la Société Française de Neurologie Pédiatrique (SFNP)

*Hôpital Américain, service de pédiatrie A, CHU de Reims, 47, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims,
France*

L'augmentation des créatines kinases (CK) plasmatique ou hyperCKémie n'est pas rare chez l'enfant. Elle oriente avant tout vers une atteinte musculaire squelettique. Chez l'adulte il est admis, qu'en général, une élévation modérée des CK plasmatiques jusqu'à 500 UI/L a peu de valeur sans contexte clinique précis. Chez l'enfant et l'adolescent cette valeur seuil des CK plasmatiques se situe plutôt à 300 UI/L. Au-delà toute hyperCKémie doit conduire à une démarche diagnostique rigoureuse.

En pratique pédiatrique, la question des CK se pose de deux façons. Quand et pourquoi demander un dosage des CK ? Que faire devant une hyperCKémie de découverte fortuite ou avec des signes mineurs et non spécifiques ? Dans les deux cas il peut s'agir de situations aiguës (isolées ou récidivantes) ou chroniques.

1. Quand et pourquoi demander un dosage des créatines kinase chez l'enfant ?

1.1. Les situations aiguës

Les mêmes affections peuvent être responsables de tableaux cliniques de sévérité variable avec un continuum entre des myalgies banales et une rhabdomyolyse.

Dans la majorité des cas, un épisode de myolyse aiguë est secondaire à une infection virale. Le contexte clinique peut également orienter vers une cause spécifique : traumatisme musculaire, état de mal épileptique, activité musculaire intense, prise de toxique ou de médicament, hémoglobinopathies... Dans ces situations où la cause est clairement établie, il n'est pas nécessaire de réaliser des explorations complémentaires myologiques spécifiques. Par contre il est indispensable de s'assurer de la normalisation des CK plasmatiques dans le mois suivant l'épisode aigu. Une élévation persistante des CK traduit alors une hyperCKémie chronique ou récidivante et justifiera des explorations spécialisées (cf. infra).

Si aucune étiologie évidente n'est mise en évidence, il est indispensable de réaliser au moment de l'épisode aigu une chromatographie des acides organiques urinaires, un profil des acylcarnitines plasmatiques, un dosage de la carnitinémie (libre et estérifiée) et des lactates plasmatiques, pouvant orienter vers un trouble de la bêta-oxydation des acides gras ou une pathologie mitochondriale. Les perturbations biologiques étant souvent transitoires dans ces

affections, il faut penser à immédiatement conserver des échantillons biologiques (plasma sanguin et urines). La réalisation d'un bilan cardiologique à la recherche d'une cardiomyopathie doit être systématique à ce stade. L'existence d'une atteinte cardiaque sera un argument supplémentaire et un élément d'orientation pour la poursuite du bilan étiologique.

Le bilan étiologique devra ensuite être complété auprès d'une équipe spécialisée à la recherche notamment d'un trouble de la bêta-oxydation des acides gras et d'une dystrophie musculaire. La réalisation d'une biopsie musculaire est souvent incontournable (dystrophie musculaire, glycogénose, myopathies mitochondriales...). La même enquête diagnostique devra être également entreprise suite à toute récurrence quel que soit le contexte du premier épisode de myolyse.

1.2. Les situations chroniques

Chez tout nouveau-né ou nourrisson qui présente une hypotonie, surtout si elle est globale il est indispensable de réaliser un dosage des CK plasmatiques. À cet âge une élévation significative des CK (supérieure à 3 fois la normale) orientera en premier lieu vers une dystrophie musculaire congénitale (DMC). Dans certaines formes de DMC (dystroglycanopathies) il existe une atteinte du système nerveux central responsable d'un tableau d'encéphalopathie ou de retard psychomoteur au devant de la scène. Le dosage des CK doit faire partie du bilan de tout retard précoce d'étiologie inconnue. La possibilité d'une maladie de Pompe sera systématiquement recherchée. Une élévation des CK jusqu'à 1000 UI/l peut également se rencontrer dans les amyotrophies spinales.

Après l'acquisition de la marche, la situation la plus classique où le dosage des CK devra être réalisé est l'apparition d'un syndrome myopathique (faiblesse musculaire, fatigabilité à l'effort, douleurs musculaires...) responsable de troubles de l'autonomie motrice et de la démarche, de manifestations orthopédiques. Le principal diagnostic à évoquer chez un garçon est une dystrophinopathie (dystrophies musculaires de Duchenne et de Becker) où l'élévation des CK est toujours très marquée (50 à 200 fois la normale). Plus rarement, d'autres dystrophies musculaires de transmission autosomique récessive voire dominante peuvent être en cause, touchant filles et garçons. Il peut s'agir également d'une myopathie métabolique (maladie de Pompe, maladie de McArdle, myopathie mitochondriale,...), ou d'une amyotrophie spinale infantile de type III.

* Auteur correspondant.
e-mail : psabouraud@chu-reims.fr ; f-rivier@chu-montpellier.fr

L'existence d'un retard psychomoteur, d'un retard de langage, de troubles des interactions et du comportement, de difficultés dans les apprentissages préscolaires et scolaires doit conduire à un dosage des CK chez le garçon. Il n'est pas rare en effet que la dystrophie musculaire de Duchenne se révèle essentiellement par des signes d'atteinte des fonctions cérébrales supérieures, le syndrome myopathique étant au second plan.

Une élévation persistante et inexplicée des transaminases doit toujours conduire à un dosage des CK. En effet l'élévation des ASAT et ALAT n'est pas toujours d'origine hépatique, elle peut être secondaire à la lyse des cellules musculaires comme dans les dystrophies musculaires en particulier de Duchenne et Becker. L'élévation des ASAT plus que des ALAT d'origine musculaire qui accompagne l'augmentation des CK tranche alors avec la normalité des gamma-GT.

Dans ces différentes situations cliniques qui doivent conduire à la recherche d'une hyperCKémie la suite de la démarche diagnostique repose sur l'analyse des données cliniques et l'importance de l'hyperCKémie. L'étude des antécédents familiaux est capitale à la recherche d'une maladie neuromusculaire génétiquement déterminée. Le mode de transmission génétique associé aux autres données cliniques de part la sémiologie spécifique de certaines affections, permettent souvent de cadrer voire cibler la suite de l'enquête étiologique.

Si le taux de CK est supérieur à 1000 UI/L une biopsie musculaire par une équipe spécialisée s'impose le plus souvent. Elle permet de confirmer l'existence ou non d'une dystrophie musculaire, d'en préciser le type biochimique par l'analyse en immunocytochimie et Western blot des protéines impliquées dans ce type de myopathies, de rechercher d'éventuels signes de surcharge, et de pratiquer des analyses enzymatiques voire moléculaires spécifiques. L'étude en biologie moléculaire pourra ensuite être ciblée sur le ou les gènes d'intérêt.

L'électroneuromyogramme (ENMG) a beaucoup moins d'intérêt en pédiatrie qu'à l'âge adulte si une hyperCKémie franche (supérieure à 1000 UI/L) est présente. Celle-ci oriente avant tout vers une atteinte musculaire primitive qui doit conduire dans la majorité des cas à la réalisation d'une biopsie musculaire (cf. supra). L'ENMG doit être réservé à des situations spécifiques après avis spécialisé neuropédiatrique.

Il faut bien garder à l'esprit que la normalité des CK n'élimine pas la possibilité d'une maladie musculaire primitive ni a fortiori celle d'une autre maladie neuromusculaire.

2. Que faire devant une hyperCKémie de découverte fortuite ou avec des signes mineurs et non spécifiques ?

2.1. Les situations transitoires

Il existe des causes fréquentes d'augmentation modérée et transitoire des CK : traumatismes musculaires modérés, injection intramusculaire, réalisation récente d'un EMG, activité physique, prélèvement sous garrot, période néonatale... Comme dans les situations symptomatiques de myolyse aiguë, il est indispensable de s'assurer de la normalisation des CK dans les semaines suivantes. Le ou les contrôles seront réalisés à distance d'au moins huit jours de toute activité physique marquée, et dans des conditions de prélèvement adaptées. En cas de persistance d'une élévation significative des CK plasmatiques inexplicée, la même démarche

diagnostique que pour les formes chroniques symptomatiques devra être entreprise (cf. 1.2. et 2.2.). La possibilité d'une dystrophie musculaire ainsi que d'une amyotrophie spinale infantile de type III, pauci ou encore asymptomatiques devra en particulier être évoquée. L'appréciation des antécédents familiaux et la finesse de l'examen clinique neuromusculaire sont déterminantes dès le début de l'enquête étiologique.

Dans le cas d'une élévation significative transitoire mais récidivante des CK plasmatiques il est nécessaire d'avoir la même démarche diagnostique que pour les tableaux de myolyse aiguë récidivants à la recherche notamment d'une myopathie métabolique ou d'une dystrophie musculaire (cf. 1.1). D'un point de vue étiologique l'intensité du tableau clinique a moins d'importance que le caractère récidivant de l'hyperCKémie.

2.2. Les situations chroniques

C'est la situation la plus difficile. On découvre une élévation des CK au cours d'un bilan pour asthénie, pour discrets signes moteurs et/ou orthopédiques ou lors de l'enquête étiologique d'une élévation des transaminases inexplicée par une atteinte hépatique.

Une élévation modérée physiologique des CK plasmatiques est possible chez certaines personnes en particulier chez les individus qui ont une activité physique importante. En pratique pédiatrique, s'il n'existe aucun signe d'appel spécifique, une élévation des CK plasmatiques inférieure à 300 UI/L ne justifie qu'une surveillance clinique et des CK.

Devant une hyperCKémie persistante supérieure à 300 UI/L en apparence asymptomatique ou pauci symptomatique, l'analyse clinique neuromusculaire à la recherche d'antécédents familiaux particuliers et de signes cliniques discrets (morphotype musculaire, rétractions modérées, faiblesse musculaire spécifique de certains muscles, troubles orthopédiques...) sont particulièrement importants à rechercher.

Comme dans les situations chroniques symptomatiques (cf. 1.2), la recherche des principales causes (dystrophies musculaires et myopathies métaboliques) repose sur l'analyse orientée de la biopsie musculaire par une équipe spécialisée dans les maladies neuromusculaires de l'enfant. Bien que moins fréquente que chez l'adulte, la possibilité d'une cause toxique ou médicamenteuse devra être recherchée en particulier chez l'adolescent.

Malgré une enquête étiologique rigoureuse et complète il est encore fréquent de ne pas retrouver d'explication à une hyperCKémie chronique ou récidivante asymptomatique ou pauci symptomatique [1]. Néanmoins cette situation paraît moins fréquente que chez l'adulte.

L'équipe de Marseille a rapporté 104 patients (adultes et enfants) asymptomatiques ou pauci symptomatiques, explorés pour des CK supérieures à 500 UI/L a au moins deux reprises [2]. Un diagnostic a été établi chez 11 des 13 enfants (85 %) de moins de 15 ans de la série (contre 55 % dans la série globale). Cinq garçons avaient une dystrophinopathie, une fille était transmettrice de dystrophinopathie, deux patients avaient une mutation du gène FKRP, et trois présentaient une glycogénose (maladie de Mc Ardle deux fois et maladie de Pompe une fois). Le taux de diagnostic est beaucoup plus faible dans la série italienne de 2002 (adultes et enfants) avec un rendement diagnostique de 18,4 % [3]. À nouveau les auteurs insistent sur l'importance de la biopsie musculaire et des études génétiques ciblées. Reijneveld et al. rapportent 16 % de diagnostics sur une série de 37 patients et insistent aussi sur l'importance de la biopsie musculaire et la recherche d'une maladie de Pompe [4].

3. Conclusion

Le dosage des CK plasmatiques est simple et peu coûteux. Il est à réaliser lorsqu'il existe des signes d'appel, aigus, chroniques ou récidivants évoquant une maladie musculaire. Deux situations sont particulièrement à retenir car trompeuses : le retard psychomoteur et les troubles cognitifs en général ainsi que l'élévation inexpliquée des transaminases.

La démarche diagnostique devant une hyperCKémie doit être rigoureuse et justifie dans la majorité des cas l'expertise d'une équipe spécialisée dans les maladies neuromusculaires de l'enfant. Les dystrophies musculaires et les myopathies métaboliques représentent les principaux groupes étiologiques. L'analyse détaillée d'une biopsie musculaire est le plus souvent indispensable pour assurer le diagnostic.

La recherche d'une cause devant une hyperCKémie supérieure à 300 UI/L est indispensable, un diagnostic précis ayant des implications capitales dans la prise en charge, le traitement et le conseil génétique. Dans tous les cas il est nécessaire d'informer le patient et sa famille du risque potentiel d'hyperthermie maligne et de rhabdomyolyse.

4. Remerciements

Les auteurs remercient l'Association Française contre les Myopathies (AFM) pour son soutien dans la prise en charge des patients et son aide dans le développement et la diffusion des connaissances sur les maladies neuromusculaires.

Références

1. Morandi L, Angelini C, Prella A, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci* 2006;27:303-11.
2. Fernandez C, Maues de Paula A, Figarella-Branger D, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006;66:1585-7.
3. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 2002;249:305-11.
4. Reijneveld JC, Notermans NC, Linssen WH, et al. Hyper-CK-aemia revisited. *Neuromuscul Disord* 2001;11:163-4.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Myopathie, Maladie de Duchenne, Fibrose musculaire

Hétérogénéité clinique et critères pronostiques de la myopathie de Duchenne

Phenotypic heterogeneity of Duchenne myopathy and prognosis criteria

I. Desguerre^{1,3*}, M. Mayer², C. Christov³, F. Leturcq⁴, J. Chelly⁴, R.-K. Gherardi³

¹ Unité de Neuropédiatrie, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

² Service de Neuropédiatrie, Hôpital Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

³ Service d'Histologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, av du Maréchal-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

⁴ Service de iochimie génétique, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

La myopathie de Duchenne est à ce jour la dystrophie musculaire progressive la plus fréquente chez l'enfant avec une évolution inexorable, progressive conduisant au décès dans la troisième décennie. L'amélioration de la survie est liée à l'amélioration de la prise en charge orthopédique, au dépistage précoce des complications cardiaques et respiratoires mais aucune thérapeutique curative n'est applicable à ce jour. L'incidence de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est évaluée à 1/3500 naissances mâles au Pays de Galles. Ces données sont confortées par celles de la base de Leyden avec une prévalence de 23,7/100 000 naissances mâles (1/4213) [1].

Durant un siècle, la description de cette myopathie décrite par Meyron en Angleterre et Duchenne en France reste clinique associant des critères diagnostiques : diminution de la force musculaire débutant aux ceintures, hyperlordose et marche dandinante, pseudohypertrophie des muscles épargnés (mollets), perte progressive de la force musculaire, l'élévation de la Créatine Kinase (CK) sérique, la confirmation de la transmission liée à l'X et la description plus précise des lésions neuropathologiques par Bell. Le gène de la dystrophine localisé en Xp21 est le plus grand gène connu, identifié en 1987. Ce gène code pour différentes isoformes de dystrophine dont trois pleine longueur (*full length dystrophin*) et quatre séquences courtes (*short isoform*) [2]. Ces transcrits s'expriment différemment dans les tissus (cœur, cerveau, rétine, muscle, etc.). La protéine musculaire dystrophine qui est absente dans la myopathie de Duchenne est associée avec la membrane sarcolemmique du muscle cardiaque, squelettique, lisse et interagit avec les autres protéines du complexe glycosarcolemmique (sarcoglycan, dystroglycan, syntrophine, et dystrobrevine) [3,4].

L'hétérogénéité de la myopathie de Duchenne a été soulignée par Brooke et al. dès les années 1980 mais a été un peu trop vite rattachée à la notion de quantité de dystrophine résiduelle dans le muscle dans les années suivant la découverte du gène [5]. L'expérience clinique confirme une impression d'hétérogénéité

en termes de fonction musculaire, respiratoire, cardiaque et cognitive qui contribue à la difficulté d'évaluation des essais thérapeutiques [5,6].

1. Patients et méthodes

Une cohorte de 75 patients Duchenne a été parfaitement caractérisée au niveau de l'analyse musculaire (biopsie musculaire avec immunohistochimie pour les trois anticorps de la dystrophine (DYS1, DYS2, DYS3) et analyse en Western Blot des protéines glycosarcolemmiques) et génotypage. Ces patients ont été suivis et évalués à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul par la même équipe médicale sur une période de 10,6 ans en moyenne (5-15,2 ans). La prise en charge orthopédique (arthrodèse du rachis) et ventilatoire préconisée dans la littérature a été réalisée chez tous les patients [7]. L'analyse de la force musculaire a été réalisée par un score de testing musculaire manuel (MMT) et les fonctions cognitives par une évaluation du quotient intellectuel par le WISC4 déterminant 4 niveaux cognitifs (normal QI > 75, border line QI > 70 avec difficultés d'apprentissage spécifique, retard mental modéré 70 > QI > 50, retard mental sévère QI < 50) et le niveau maximal et le type de scolarité par rapport à l'âge.

Ces données ont été collectées sur des tableaux Excel contenant des items anamnestiques (16), des items fonctionnels et orthopédiques (20), des items respiratoires (19), des items cardiaques (10), des items cognitifs, scolaires et génétiques (16).

Les données ont été codées en variables ordinales ou nominales pour permettre une analyse multiparamétrique par CatPCA et analyse de clusters hiérarchiques avec le logiciel SPSS11 et Statgraphics Plus 5.0.

2. Résultats et discussion

Les caractéristiques générales de ces patients correspondent aux données de la littérature : 56 % des patients avaient un retard à la marche (> 18 mois), 56 % n'avaient jamais couru, 31 % n'avaient jamais monté les marches d'escaliers sans support. Si on reprend

* Auteur correspondant.
 e-mail : isabelle.desguerre@nck.aphp.fr

2 items principaux du score de Brooke, on notera que la capacité à se relever du sol a été perdue à 8,3 ans et celle à lever le coude du plan de table à 13,7 ans. En termes de prise en charge orthopédique, des rétractions des membres inférieurs ont été fréquentes débutant à 7,7 ans (6,3 à 10,3 ans). Des ténotomies des membres inférieurs ont été réalisées chez 42 enfants à un âge moyen de 9,6 ans au moment de la perte de la marche. Tous les patients sauf deux ont développé une scoliose apparue entre l'âge de 8 et 16 ans. L'arthrodèse du rachis a été réalisée chez 53 patients à un âge moyen de 13,2 ans. La fonction respiratoire était normale jusqu'à 10 ans que ce soit pour la capacité résiduelle fonctionnelle, le volume résiduel (VR) ou la capacité vitale (CV). Une rééducation respiratoire par relaxateur de pression a été instituée dans 50 cas dans les mois précédant l'arthrodèse du rachis. Une ventilation nasale nocturne a été nécessaire chez les patients les plus âgés de notre série dans 14 cas, toujours après l'âge de 16 ans. La cardiomyopathie a été détectée en échographie cardiaque chez 30 % des enfants à 12 ans. Cinquante-deux patients ont eu un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) après l'âge de 10 ans pour les plus jeunes. Sept patients sont décédés, tous d'insuffisance cardiaque, 2 avant 15 ans et 5 après 20 ans.

L'analyse multiparamétrique a identifié deux axes, moteur et cognitif et l'analyse en clusters hiérarchiques a caractérisé 4 sous-groupes homogènes de patients. Le groupe A (20 %) que l'on pourrait qualifier de forme précoce présente une atteinte intellectuelle importante avec un retard psychomoteur d'emblée qui est le symptôme diagnostique, une marche tardive (>18 mois), une atteinte musculaire (perte de marche à 8,9 ans), cardiaque (72 % ont une cardiomyopathie avant 12 ans) et respiratoire (arrêt de la croissance pulmonaire avant 10 ans et CV à 60 % à 10 ans) sévère. Les créatine kinases (CK) initiales sont aussi plus élevées ($p < 0,01$). Le groupe B (28 %) est une forme classique de DMD avec des fonctions cognitives limitées (border line ou atteinte modérée) et évolution motrice médiane (perte de marche à 9,8 ans). Le groupe C (22 %) n'a pas d'atteinte intellectuelle et surtout un bon pronostic moteur avec un âge de perte de marche supérieur à 11 ans, une atteinte respiratoire plus tardive ainsi que la scoliose ($p < 0,01$). Le groupe D (30 %) a les performances intellectuelles et scolaires les meilleures mais un mauvais pronostic moteur inférieur au groupe B et très différent du groupe C. L'analyse de la variation du testing musculaire dans les 4 sous-groupes montre clairement un profil évolutif parallèle mais avec dès l'âge de 6 ans des valeurs de MMT plus basses pour le groupe A et D.

L'analyse du génotype de ces patients a montré une répartition en termes de mutations ponctuelles, de délétions et de duplications du gène de la dystrophine, un profil assez identique aux données de la littérature [3]. L'analyse de ces mutations en tenant compte de leur siège dans le gène de la dystrophine a permis un codage spécifique en prévoyant les différents transcrits de la dystrophine probablement impliqués par les mutations de chaque patient. Le promoteur de l'exon 30 code pour un transcrite de 260 kDa (Dp 260) qui est exprimé dans la rétine où il coexiste avec les isoformes muscle et cerveau de grande longueur (Dp 421). Le promoteur de l'exon 45 produit une isoforme de 140 kDa (Dp 140) qui s'exprime dans le cerveau, la rétine et le rein. Le promoteur de l'exon 56 produit une isoforme de 116 kDa (Dp 116) qui ne s'exprime que dans le nerf périphérique. Le promoteur de l'exon 63 produit une isoforme de 71 kDa, qui ne s'exprime pas dans le muscle squelettique mais dans le cerveau, la rétine, le foie, le rein, le poumon et le cœur [3]. La corrélation génotype-phénotype n'a été possible que

pour l'atteinte cognitive avec un gradient croissant des mutations avant l'exon 30 du sous-groupe A au sous-groupe D. En effet les patients ayant une atteinte cognitive sévère ont des mutations plutôt réparties dans la partie N terminale du gène après l'exon 44 et les trois patients avec une délétion emportant la Dp71 ont une atteinte intellectuelle sévère comme attendue. La sévérité de l'atteinte motrice n'a par contre pas pu être corrélée au statut génétique des patients et a nécessité la recherche de facteurs épigénétiques par l'analyse des biopsies musculaires de ces patients. Il nous a paru essentiel après caractérisation de ces 4 sous-groupes A, B, C, D de déterminer des critères pronostics précoces permettant de prévoir l'appartenance d'un patient à un sous-groupe défini. Ces indicateurs pronostics ont pu être identifiés et confirmés comme valides sur une série indépendante de 34 patients suivis à l'hôpital Necker sur plus de 5 ans et tous âgés d'au moins 12 ans à la fin du suivi. La variable « retard psychomoteur comme premier symptôme » permet d'identifier les patients du groupe A (sensibilité 0,93, spécificité 0,95). La variable « âge de perte de marche après 11 ans » qualifie les patients du groupe C (sensibilité 0,78, spécificité 0,96). Deux autres indicateurs combinés renforcent la qualification pour le groupe A : âge de survenue avant 2 ans et retard mental sévère ou modéré (sensibilité 0,93, spécificité 0,98). Une variable de « score de testing musculaire des membres inférieur > 6 » associée à un niveau intellectuel normal ou borderline permet de caractériser le groupe C (sensibilité 1, spécificité 0,94). Les groupes B et D se distinguent par l'atteinte cognitive toujours présente dans le groupe B et absente dans le groupe D. Ces critères ont permis de classer de façon satisfaisante 8 patients de la série 2 en groupe A, 9 patients en groupe C et de répartir les 17 patients restants en groupe B « classique DMD » et groupe D « atteinte purement motrice ».

Le couplage d'une analyse précise morphométrique et stéréologique des biopsies musculaires initiales des patients (nécrose régénération musculaire, fibres musculaires hypercontractées, adipocytes, œdème interstitiel, fibrose endomysiale et périnysiale) et de données cliniques motrices simples (âge de la marche, âge de perte de la marche, âge de la scoliose, testing musculaire global (score MMT) et du quadriceps à 10 ans) a permis par une analyse statistique multiparamétrique d'identifier clairement la fibrose endomysiale comme marqueur précoce de mauvais devenir moteur (perte de marche précoce) ($p < 0,002$). Cette fibrose endomysiale est indépendante de l'âge du patient au moment de la biopsie, de la fibrose périnysiale et des autres paramètres de nécrose-régénération et du nombre de fibres musculaires. Elle est donc par elle-même clairement associée à la perte de fonction musculaire prévisible à distance puisque les biopsies ont été réalisées en moyenne 4 ans avant toutes les mesures motrices utilisées.

3. Conclusion

Cette étude permet de confirmer l'hétérogénéité des patients DMD, de proposer des critères pronostics indicateurs des différents sous-groupes pour de futurs essais thérapeutiques. L'absence de corrélation de la gravité motrice avec le génotype suggère l'existence de facteurs épigénétiques. L'analyse des biopsies musculaires des patients DMD jeunes a permis d'identifier la fibrose endomysiale comme cible thérapeutique et d'envisager des thérapeutiques antifibrosantes telles que les IEC [10].

Références

1. Van Essen AJ, Verheij JB, Reefhuis J, et al. The natural history of Duchenne muscular dystrophy: analysis of data from a Dutch survey and review of age-related events. 2004 Online Leyden Muscular Dystrophy pages©, <http://www.dmd.nl/>.
2. Chelly J, Gilgenkrantz H, Lambert M, et al. Effect of dystrophin gene deletions on mRNA levels and processing in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Cell* 1990;63:1239-48.
3. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2:731-40.
4. Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical and histopathological data. Trends across the clinical groups. *J Med Genet* 1993;30:728-36.
5. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989;39:475-81.
6. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Clinical investigation in Duchenne Dystrophy: Determination of the power of therapeutic trials based on natural history. *Muscle Nerve* 1983;6:91-103.
7. Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy. The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007;17:470-5.
8. Desguerre I, Christov C, Mayer M, et al. Clinical heterogeneity of Duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. *Plos ONE* 2009;4:e4347 (Epub 2009 Feb 5).
9. Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. Effect of Perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:855-67.
10. Chamberlain JS. ACE inhibitor bulks up muscle. *Nat Med* 2007;13:125-6.

REPRODUCTION INTERDITE



Essais thérapeutiques dans les maladies neuromusculaires de l'enfant

Clinical trials in child neuromuscular disease

C. Halbert, B. Chabrol*

Service de pédiatrie et neurologie pédiatrique, CHU Timone Enfant, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Maladies neuromusculaires, Essais thérapeutiques

Les maladies neuromusculaires génétiques de l'enfant sont nombreuses. Cependant deux maladies dominant en termes de fréquence et de gravité : la dystrophie musculaire de Duchenne (1/3500 garçons à la naissance) et l'amyotrophie spinale infantile (1/8000 nouveau-nés). La prise en charge, actuelle, préventive et symptomatique des complications cardiorespiratoires et orthopédiques a permis une amélioration très nette de la qualité de vie et de l'espérance de vie de ces malades.

Les progrès dans le domaine de la connaissance des mécanismes physiopathologiques, et l'existence de modèles animaux, ont permis plusieurs approches thérapeutiques spécifiques en cours d'évaluation.

Il existe deux types d'approches différentes mais qui peuvent être combinées : la thérapie génique et la thérapie cellulaire parmi les thérapies qui pourraient permettre une réparation du gène en cause :

- la thérapie génique consiste à apporter un vecteur contenant le gène d'intérêt et a pour objectif de corriger le déficit génétique par transfert du gène d'intérêt ;
- la thérapie cellulaire consiste à la réimplantation de cellules saines, c'est-à-dire contenant le gène sain chez le patient. Les cellules réimplantées chez le patient peuvent provenir d'une autre personne non atteinte ou alors il peut s'agir des propres cellules du patient qui ont été corrigées in vitro par des techniques de thérapie génique.

1. Les différentes étapes d'un essai thérapeutique

La mise au point d'une nouvelle thérapie est très réglementée et doit suivre plusieurs étapes. En premier lieu, il y a une phase pré-clinique : la molécule doit faire la preuve de son efficacité sur des cellules en culture et/ou sur des modèles animaux. Puis suivent les trois phases cliniques, qui correspondent à l'essai de la molécule chez des personnes saines et/ou malades.

L'objectif de la phase I est d'évaluer la tolérance de la molécule, de connaître sa pharmacocinétique et d'identifier les éventuels effets secondaires, chez des sujets sains puis malades.

L'objectif de la phase II est de vérifier l'efficacité du médicament. Selon le mode d'évolution de la maladie, cette phase peut durer de quelques mois à plusieurs années.

L'objectif de la phase III est d'évaluer le rapport bénéfice/risque du produit. Il s'agit d'essais comparatifs. Le nouveau traitement est comparé soit à un placebo, soit à un médicament de référence. Ce n'est qu'à l'issue de cette phase que le produit peut obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces différentes étapes cliniques peuvent être combinées pour réduire la durée totale avant la mise sur le marché.

2. Dystrophie musculaire de Duchenne

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique récessive liée à l'X. Elle est due à l'absence totale d'expression d'une protéine : la dystrophine, au niveau de l'ensemble des muscles striés et du muscle cardiaque.

La présentation clinique habituelle est la suivante : difficultés à la marche dès l'âge de 3-4 ans (marche digitigrade, course difficile, difficultés dans les escaliers), perte de la marche vers l'âge de 8-10 ans, déformation rachidienne nécessitant une arthrodèse rachidienne à l'adolescence, insuffisances respiratoire et cardiaque évolutives entraînant le décès le plus souvent avant l'âge de 25 ans. Ce tableau clinique est variable : l'atteinte cardiaque varie en termes de précocité d'apparition et de sévérité d'évolution, il en est de même pour l'atteinte rachidienne et respiratoire. Par ailleurs, une atteinte cognitive plus ou moins sévère, est retrouvée dans 30 % des cas.

La prise en charge actuelle est coordonnée autour des consultations pluridisciplinaires. Les glucocorticoïdes sont prescrits pour ralentir l'évolution de la maladie sur la perte de force musculaire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion tels que le périndopril ont démontré leur efficacité sur la prévention de l'insuffisance cardiaque [1].

Dans cette dystrophie musculaire progressive, l'absence de la protéine dystrophine, qui participe normalement à la stabilisation de la membrane, entraîne une destruction des fibres musculaires lors des contractions. L'absence totale de production de la protéine, comme c'est le cas dans la DMD, est le plus souvent secondaire à une mutation qui induit un décalage du cadre de lecture. Dans certains cas plus rares, environ 5 % des patients, c'est la présence d'une mutation non sens, codant pour un codon stop, qui aboutit à l'absence de la protéine.

* Auteur correspondant.
e-mail : bchabrol@ap-hm.fr

Différentes approches thérapeutiques sont proposées : travaux sur la diminution de la nécrose et de l'inflammation musculaire, travaux sur la régénération musculaire, travaux sur la traduction du gène en protéine, et enfin travaux de « réparation du gène ».

2.1. Les différentes études en cours dans la dystrophie musculaire de Duchenne

2.1.1. Corticothérapie

Une méta-analyse de la Cochrane a été publiée en 2004 et réactualisée en 2008 sur l'efficacité de la corticothérapie. Elle reprend l'analyse de 4 études randomisées et met principalement en évidence un gain sur la fonction motrice [2].

2.1.2. Glutamine

Une étude randomisée, en « cross-over » contre placebo, en double aveugle a étudié l'effet de la glutamine sur la fonction et la masse musculaire. Les résultats de cette étude sont en attente [3].

2.1.3. PTC 124

Il s'agit d'une étude multicentrique internationale, randomisée en double aveugle, de phase 2b, d'efficacité et de tolérance chez des patients. Les inclusions se sont terminées en décembre 2008, et les résultats sont attendus pour le premier trimestre 2010.

Cette molécule, PTC 124, induit une translecture du codon stop prématuré par le ribosome. La protéine peut donc être entièrement produite. Les essais préliminaires chez la souris et sur des patients DMD ont montré une restauration de l'expression de la protéine dystrophine. Cette approche thérapeutique concerne uniquement les patients porteurs d'une mutation non-sens [4].

2.1.4. Saut d'exon par injection systémique d'oligonucléotides anti-sens

Il s'agit d'une étude de thérapie génique en phase I/II qui fait suite à l'étude de phase I déjà publiée par la même équipe dirigée par J.C. van Deutekom [5]. Cette étude de phase I a concerné 4 patients DMD chez lesquels il a été réalisé des injections intra-musculaires d'un oligonucléotide anti-sens PRO051, capable d'induire le saut de l'exon 51. Ces 4 patients présentaient tous des délétions d'exons décalant de cadre de lecture, et pour lesquelles le saut de l'exon 51 permettait de rétablir le cadre de lecture et donc la production d'une protéine.

Lors de phase pré-clinique, l'efficacité de cet oligonucléotide anti-sens PRO051 avait été démontrée sur des cellules musculaires en culture, provenant de patients DMD. D'autre part, un oligonucléotide anti-sens adapté à la mutation du modèle souris (souris mdx) avait été produit et injecté en intramusculaire, et s'était révélé être efficace puisque l'expression de la dystrophine a été restaurée de 50 % dans les muscles injectés. Chez les 4 patients DMD, un marquage en immunohistochimie pour la dystrophine est apparu au niveau des sites injectés, et le western blot a confirmé la présence de dystrophine.

Cette phase I/II destinée à tester l'efficacité du saut d'exon par oligonucléotides dans la myopathie de Duchenne est menée dans trois centres à Leiden (Pays-Bas), Gotteborg (Suède) et Leuven (Belgique). Pour cette nouvelle phase, les chercheurs utilisent la voie systémique par injection sous-cutanée qui devrait permettre d'atteindre l'ensemble de la musculature squelettique et cardiaque [5].

2.1.5. Greffe de myoblastes

Il s'agit d'un essai de thérapie cellulaire de phase II dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'injection de myoblastes provenant d'un donneur, dans la totalité d'un biceps d'adultes atteints de la maladie de Duchenne. Il fait suite à un essai publié par l'équipe de J.-P. Tremblay au Québec, sur un essai d'allo-transplantation de précurseurs de cellules musculaires [6].

Injection de la séquence codante du gène dystrophine : Les connaissances acquises ont conduit à envisager un essai d'administration intraveineuse locorégionale de plasmide dystrophine pleine longueur constituant la méthode la plus accessible de traitement par transfert de gène de la myopathie de Duchenne. Cette technique a montré son efficacité sur le modèle souris mdx. L'objectif est maintenant d'évaluer la faisabilité et la tolérance de l'administration intraveineuse sous pression de plasmide dystrophine pleine longueur, chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne [7].

2.2. Étude en phase pré-clinique

Saut d'exon par AAV-U7 : Cette voie de recherche de thérapie génique qui utilise un vecteur viral couplé à un smARN, permet la réalisation du saut d'exon, et donc de rétablir la production de dystrophine dans le modèle souris MDX et dans le modèle canin [8].

3. Amyotrophie spinale infantile

L'amyotrophie spinale infantile est une maladie neuromusculaire héréditaire de transmission autosomique récessive. On estime sa prévalence à 1 naissance sur 6000 à 10 000. Elle est due à la dégénérescence du corps du motoneurone situé dans la corne antérieure de la moelle épinière.

On distingue trois formes de cette même maladie en fonction de son âge de découverte et de son évolutivité : amyotrophie spinale de type I ou maladie de Werdnig-Hoffmann, apparaissant avant l'âge de 6 mois ; amyotrophie spinale de type II survenant entre 6 et 18 mois ; amyotrophie spinale de type III ou maladie de Kugelberg-Welander, survenant après l'âge d'acquisition de la marche (18 mois-2 ans).

La forme de type I est rapidement létale par atteinte de la déglutition et des muscles intercostaux.

Dans la forme de type II le suivi est principalement axé sur la prise en charge préventive puis symptomatique des déformations rachidiennes et de l'insuffisance respiratoire.

Le même gène SMN1 est impliqué dans ces trois formes cliniques d'amyotrophie spinale infantile. Il s'agit dans la très grande majorité des cas d'une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1. Ces patients nécessitent donc d'être eux aussi pris en charge par des consultations pluridisciplinaires spécialisées dans les maladies neuromusculaires de l'enfant.

3.1. Deux études en cours dans l'amyotrophie spinale infantile

3.1.1. Riluzole

Cette étude de phase III est un essai randomisé, en double aveugle versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du riluzole chez des malades atteints d'amyotrophie spinale de type II et III. Le riluzole est un protecteur des motoneurons. Il a été montré qu'il augmentait la survie chez les patients atteints de sclérose

latérale amyotrophique qui présentent eux aussi une dégénérescence du corps des motoneurons dans la corne antérieure de la moelle [9].

3.1.2. TRO 19622

C'est une molécule qui a été découverte lors d'un screening de nombreuses molécules comme pouvant être protectrices pour les motoneurons. Lors de la phase pré-clinique, une étude sur le modèle murin de sclérose latérale amyotrophique a montré l'efficacité de TRO 19622 sur la motricité et la survie de ces souris SOD1. Actuellement cette molécule est en phase Ib, c'est-à-dire étude de la tolérance et de la pharmacocinétique du TRO 19622 chez des malades souffrant d'Amyotrophie Spinale Infantile [10].

4. Conclusion

Ces dernières années ont été marquées par de nombreux progrès dans l'approche des maladies neuromusculaires de l'enfant. Il s'agit principalement d'une amélioration de la prise en charge de ces patients au niveau symptomatique avec un réel bénéfice sur leur qualité de vie. Par ailleurs la connaissance des mécanismes en cause permet d'envisager un certain nombre de pistes thérapeutiques en cours d'évaluation.

Références

1. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J* 2007;154:596-602.
2. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD003725.
3. Mok E, Constantin B, Favreau F, et al. L-Glutamine administration reduces oxidized glutathione and MAP kinase signaling in dystrophic muscle of mdx mice. *Pediatr Res* 2008;63:268-73.
4. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 2007;447:87-91.
5. Van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007;357:2677-86.
6. Skuk D, Goulet M, Roy B, et al. Dystrophin expression in muscles of Duchenne muscular dystrophy patients after high-density injections of normal myogenic cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:371-86.
7. Lai Y, Li D, Yue Y, et al. Design of trans-splicing adeno-associated viral vectors for Duchenne muscular dystrophy gene therapy. *Methods Mol Biol* 2008;433:259-75.
8. Goyenvallé A, Vulin A, Fougères F, et al. Rescue of dystrophic muscle through U7 snRNA-mediated exon skipping. *Science* 2004;306:1796-9.
9. Russman BS, Iannaccone ST, Samaha FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 2003;60:1601-3.
10. Bordet T, Buisson B, Michaud M, et al. Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;322:709-20.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Obésité, Syndrome métabolique

Risque cardiovasculaire lié à l'obésité et au syndrome métabolique : la vision européenne

Cardiovascular risk associated with obesity and metabolic
syndrome: the European point of view

P. Tounian*

Gastroentérologie et nutrition pédiatriques, Hôpital Armand-Trousseau,
26, avenue du Dr.-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

Chez l'adulte, le risque cardiovasculaire lié à l'obésité et au syndrome métabolique est clairement établi dans la mesure où chacun de ces deux états pathologiques augmente le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire clinique. La notion de risque cardiovasculaire est en revanche beaucoup plus difficile à définir en pédiatrie. On parle néanmoins de facteurs de risque vasculaire chez l'enfant par extrapolation des données de l'adulte.

Dans cet article, seront successivement abordés la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'obésité chez l'enfant en Europe, les principales différences constatées avec le continent nord-américain, et les liens potentiels entre ces facteurs et le risque vasculaire tel qu'il peut être établi chez l'enfant. À partir de l'ensemble de ces données, une attitude pratique sera préconisée.

1. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire associés à l'obésité chez l'enfant en Europe

Une des plus grandes cohortes françaises publiées porte sur 384 enfants obèses âgés en moyenne de 12,1 ans (2,5 à 18 ans) [1]. La prévalence des différents facteurs de risque cardiovasculaire dans cette population figure sur le Tableau I. Une insulino-résistance (définie par un indice HOMA > 2) était retrouvée chez plus de la moitié des enfants étudiés, alors que l'intolérance au glucose (glycémie à jeun < 7 mmol/l et glycémie 120 min après ingestion de glucose > 7,8 mmol/l et < 11,1 mmol/l) était beaucoup plus rare. Le diabète était en revanche tout à fait exceptionnel. Dans cette cohorte, le diagnostic de diabète était porté sur une glycémie 120 min. après ingestion de glucose > 11,1 mmol/l alors que la glycémie à jeun était normale (< 7 mmol/l). La diminution du HDL-cholestérol était la dyslipidémie la plus fréquente. Une tension artérielle augmentée était rapportée dans quelques cas, mais l'hypertension artérielle, définie par une tension artérielle systolique ou diastolique > 95^e percentile + 10 mmHg, était très rare (1,8 %).

Enfin, un syndrome métabolique défini selon les critères de Weiss et al. [2], existait chez un enfant obèse sur dix.

Bien que les définitions utilisées soient parfois différentes, les prévalences des facteurs de risque vasculaire rapportées dans d'autres cohortes d'enfants obèses européens sont relativement similaires [3-6]. La grande fréquence de l'insulino-résistance contrastant avec la modeste prévalence de l'intolérance au glucose, souvent inférieure à 10 %, et le caractère exceptionnel du diabète sont ainsi confirmés. En revanche, l'hypertension artérielle et l'hypertriglycéridémie semblent plus fréquentes dans certaines cohortes européennes [3,6].

Tableau I
Fréquence des facteurs de risque vasculaire au sein d'une cohorte
de 384 enfants obèses âgés en moyenne de 12,1 ans (d'après [1])

Insulino-résistance	60,4 %
Intolérance au glucose	13,0 %
Diabète	0,5 %
Cholestérol total > 95 ^e percentile	5,7 %
LDL-cholestérol > 95 ^e percentile	8,8 %
HDL-cholestérol < 5 ^e percentile	13,0 %
Triglycéridémie > 95 ^e percentile	7,5 %
Tension artérielle systolique ou diastolique > 95 ^e percentile	13,0 %
Syndrome métabolique	10,9 %

2. Comparaison avec les données nord-américaines

La comparaison de ces prévalences européennes avec celles d'Amérique du Nord fait surtout apparaître une plus grande fréquence du diabète et du syndrome métabolique outre-Atlantique [2,7]. Dans la mesure où aux États-Unis l'insulino-résistance et le diabète sont beaucoup plus fréquents chez les noirs et les amérindiens

* Auteur correspondant.
e-mail : p.tounian@trs.aphp.fr

que chez les blancs [7], les différences constatées entre les enfants européens et ceux d'Amérique du Nord sont probablement dues à une susceptibilité génétique distincte. Il a effectivement été montré que la réponse insulínique après ingestion de glucose était différente selon l'origine ethnique [8], étayant donc l'origine génétique de cette disparité.

3. Facteurs métaboliques et risque vasculaire chez l'enfant obèse

La détermination du risque vasculaire chez l'enfant obèse est plus complexe que chez l'adulte car elle ne se base pas sur l'incidence d'événements cardiovasculaires cliniques. Elle repose soit sur la mise en évidence d'anomalies de la fonction artérielle (évaluée de manière non invasive par échographie de haute résolution) dont le lien avec la survenue d'accidents vasculaires ultérieurs est probable mais non certain, soit sur un suivi longitudinal des enfants pendant plusieurs décennies, difficile à conduire.

L'insulinorésistance, l'hypo-HDL-cholestérolémie, l'hyper-LDL-cholestérolémie et la localisation abdominale de la masse grasse ont été incriminées dans la survenue d'anomalies de la fonction artérielle chez l'enfant obèse [1,9]. Ces facteurs métaboliques semblent donc pouvoir générer des lésions artérielles durant l'enfance dont la persistance pourrait être à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité cardiovasculaire accrues plusieurs décennies plus tard. Si ces facteurs de risque métaboliques sont individuellement associés aux anomalies artérielles observées chez l'enfant obèse, leur agrégation au sein du syndrome métabolique n'a pas d'action synergique sur la survenue de lésions artérielles et n'apporte donc pas de valeur ajoutée dans l'appréciation du risque vasculaire par cette méthode [1]. En d'autres termes, le syndrome métabolique tel qu'il est défini chez l'adulte n'a pas plus d'intérêt pour évaluer le risque vasculaire chez l'enfant obèse que chacun des éléments qui le composent pris séparément.

Des cohortes suivies longitudinalement pendant plusieurs décennies ont également montré que certains facteurs métaboliques de risque vasculaire présents chez l'enfant étaient indépendamment corrélés à l'épaisseur de la paroi carotidienne, un marqueur de l'athérosclérose, chez l'adulte âgé de 30-40 ans [10]. La poursuite de l'étude devrait montrer si ces anomalies prédisent la survenue d'accidents cardiovasculaires cliniques.

En définitive, bien que l'appréciation du risque vasculaire soit délicate chez l'enfant, l'ensemble des données précédemment exposées apporte des arguments solides pour considérer que certains facteurs métaboliques accroissent ce risque pour les décennies ultérieures.

4. Conclusion et implications pratiques

Les facteurs métaboliques de risque vasculaire sont donc souvent présents chez les enfants obèses européens, mais leur fréquence est moindre que chez leurs homologues nord-américains. Il n'est cependant pas indispensable de systématiquement les rechercher en pratique courante.

L'insulinorésistance est très fréquente mais n'entraîne aucune action thérapeutique spécifique, il est donc inutile de doser l'insulinémie. Il n'existe aucun consensus recommandant le traitement médicamenteux de l'intolérance au glucose chez l'enfant obèse, il n'est donc pas nécessaire de prescrire une hyperglycémie provoquée pour la rechercher. Le diabète est tout à fait exceptionnel chez l'enfant obèse en dehors de certaines ethnies (certains asiatiques, amérindiens, noirs). Il n'est donc absolument pas justifié de doser systématiquement la glycémie à jeun, cet examen doit être réservé aux enfants dont l'origine ethnique accroît la susceptibilité au diabète ou en cas de tableau clinique évocateur. La découverte d'une dyslipidémie liée à l'obésité ne modifie pas significativement la prise en charge thérapeutique. La prescription d'un bilan lipidique n'est donc pas indiquée de manière systématique mais uniquement réservée aux enfants ayant des antécédents familiaux de dyslipidémie ou d'accidents cardiovasculaires prématurés. Enfin, la tension artérielle doit systématiquement être mesurée chez l'enfant obèse, mais la découverte d'une pression artérielle élevée devra toujours être confirmée ultérieurement avant d'affirmer l'existence d'une hypertension artérielle.

Références

- Mimoun E, Aggoun Y, Pousset M, et al. Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr* 2008;153: 65-70.
- Weiss R, Dziura J, Burgert T, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
- Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, et al. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005;90:10-4.
- Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, et al. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes* 2004;28,307-13.
- Invitti C, Gilardini L, Pontiggia B, et al. Period prevalence of abnormal glucose tolerance and cardiovascular risk factors among obese children attending an obesity centre in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:256-62.
- Druet C, Dabbas M, Baltakse V, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol* 2006;64:672-8.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.
- Weiss R, Dziura J, Burgert T, et al. Ethnic differences in beta cell adaptation to insulin resistance in obese children and adolescent. *Diabetologia* 2006;49:571-9.
- 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.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277-83.

ELSEVIER
MASSONFacteurs de risque cardiovasculaire
chez l'enfant

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Syndrome métabolique, Obésité

Risque cardiovasculaire et syndrome métabolique chez les jeunes : vision canadienne

Cardiovascular risk and metabolic syndrome in youth:
Canadian perspectives

M. Lambert*

Service de génétique médicale, département de pédiatrie, Université de Montréal
et CHU Sainte-Justine, 3175 Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5

Les maladies cardiovasculaires (MCV) ischémiques sont habituellement considérées comme une problématique adulte plutôt que pédiatrique. Or, le processus artériocléreux débute dès le jeune âge. De plus, les facteurs de risque biologiques et comportementaux associés aux MCV commencent à se manifester à partir de l'enfance et prédisent la présence de ces mêmes facteurs de risque chez l'adulte. On reconnaît maintenant la nécessité de programmes de prévention cardiovasculaire orientés spécifiquement vers les enfants et les adolescents. Cet impératif d'une prévention précoce est ressenti de façon d'autant plus aiguë que nous assistons actuellement à une augmentation inquiétante de la surcharge pondérale, de la sédentarité et des mauvaises habitudes alimentaires chez nos jeunes. Les prochains paragraphes traiteront de la prévalence de la surcharge pondérale chez les jeunes Canadiens et de ses conséquences cardio-métaboliques.

1. Définition du surpoids et de l'obésité chez les jeunes

Pour classer les adultes selon les catégories de surpoids et d'obésité, on utilise les seuils d'indice de masse corporelle (IMC) de 25 et 30 kg/m², respectivement. Ces seuils ont été choisis pour refléter les risques pour la santé associés au fait d'appartenir à l'une ou l'autre de ces catégories. Comme il est plus difficile d'associer les niveaux d'IMC aux risques pour la santé chez les enfants et les adolescents, plusieurs définitions sont utilisées pour classer les jeunes selon leur catégorie de poids. Récemment le groupe de travail international sur l'obésité (IOTF) a recommandé d'extrapoler les seuils de 25 et 30 kg/m² utilisés chez les adultes afin de créer des valeurs seuils spécifiques pour l'âge et le sexe chez les enfants et les adolescents [1]. Une autre catégorisation largement utilisée est basée sur la distribution de l'IMC dans la population américaine : ainsi, le surpoids est défini comme un IMC \geq à la valeur du 85^e rang centile et $<$ à la valeur du 95^e rang centile selon les courbes de croissance des CDC américains

(2000) [2], l'obésité est définie comme un IMC \geq à la valeur du 95^e rang centile. Les données sur lesquelles s'appuie la définition de l'IOTF ont été récoltées entre 1963 et 1993 et celles utilisées pour produire les courbes de croissance des CDC américains ont été récoltées entre 1963 et 1994.

2. Prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et adolescents canadiens (Tableau I)

Au cours des deux dernières décennies, la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents a augmenté de façon importante, cette augmentation étant plus marquée dans les pays économiquement développés. Selon les résultats de l'enquête de 2004 sur la santé dans les collectivités canadiennes [3], 26 % des jeunes canadiens âgés de 2 à 17 ans avaient un surpoids ou étaient obèses selon les définitions proposées par l'IOTF. En 1978-1979, le taux combiné de surpoids et d'obésité chez les Canadiens âgés de 2 à 17 ans était de 15 % ce qui implique un accroissement d'environ 70 % sur une période de 25 années. Si nous nous limitons au groupe présentant une obésité, l'accroissement est de 170 %, soit une prévalence de 3 % en 1978-79 et une prévalence de 8 % en 2004. L'accroissement de la prévalence du surpoids et de l'obésité est similaire chez les garçons et les filles ; cependant, les adolescents représentent un groupe particulièrement à risque. Ainsi chez les jeunes âgés de 12 à 17 ans le taux combiné de surpoids et d'obésité a plus que doublé, passant de 14 % à 29 % et le taux d'obésité a triplé, passant de 3 % à 9 %. Un autre groupe présente une vulnérabilité particulière, celui des jeunes autochtones. Chez ceux-ci le taux combiné de surpoids et d'obésité était en 2004 considérablement plus élevé que la moyenne nationale soit 41 % ; le taux d'obésité s'établissait à 20 %, soit deux fois et demie la moyenne nationale. La représentation de ce groupe ethnique au sein de la population canadienne étant proportionnellement faible, ces différences ont peu d'influence sur les moyennes nationales.

* Auteur correspondant.
e-mail : marie.lambert@umontreal.ca.

Tableau I

Distribution de la fréquence des facteurs de risque cardiovasculaire selon la catégorie d'IMC dans l'Enquête sociale et de santé auprès des enfants et adolescents québécois (1999)

Nombre de facteurs de risque ^a % (95 % IC)	Garçons			Filles		
	Catégorie d'IMC ^b			Catégorie d'IMC ^b		
	Sans excès de poids (n = 830)	Surpoids (n = 141)	Obésité (n = 105)	Sans excès de poids (n = 900)	Surpoids (n = 156)	Obésité (n = 90)
0	79 (75-81)	59 (49-68)	33 (23-44)	78 (75-81)	57 (47-66)	34 (23-47)
1	18 (16-22)	34 (26-44)	38 (28-50)	19 (17-23)	28 (21-37)	34 (23-47)
≥ 2	3 (2-5)	7 (3-13)	29 (19-39)	3 (2-4)	15 (9-23)	32 (21-44)
P ^c	< 0,0001			< 0,0001		

^a, Les sept facteurs de risque considérés sont des niveaux élevés d'apolipoprotéine B, de triglycérides, d'insuline et de glucose à jeun, de protéine C réactive et de tension artérielle systolique ainsi que des niveaux bas de cholestérol HDL.

^b, Sans excès de poids : IMC < la valeur du 85^e rang centile spécifique pour l'âge et le sexe selon les courbes de croissance des CDC américains (2000) ; surpoids : IMC ≥ 85^e ; Valeur de P pour des différences selon la catégorie de poids.

IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle ; n : nombre de participants.

3. Les conséquences cardio-métaboliques de la surcharge pondérale (Tableau I)

La surcharge pondérale a des conséquences sur la santé actuelle et future des enfants et des adolescents. Plusieurs études, dans diverses populations, ont démontré une association entre un excès de poids et la présence d'une dyslipidémie, d'une hypertension, d'un hyperinsulinisme, de valeurs élevées de protéine C réactive (CRP) et d'un regroupement de plusieurs de ces facteurs de risque cardiovasculaire. Cependant peu de données sont disponibles sur la prévalence selon la catégorie d'IMC de ces différents facteurs de risque cardiovasculaire et la majorité des études sont basées sur des données récoltées dans des cliniques et non à partir d'un échantillon représentatif de la population générale. Nous avons utilisé des données provenant de l'Enquête sociale et de santé auprès des enfants et adolescents québécois (ESSEAQ), un échantillon représentatif de jeunes âgés de 9, 13 et 16 ans, pour estimer la prévalence de ces facteurs de risque selon la catégorie de poids [4]. Nous avons employé les définitions de surpoids et d'obésité basées sur les courbes de croissance des CDC américains. Sept caractéristiques ont été considérées soit la présence de niveaux élevés de tension artérielle systolique, de concentrations plasmatiques, à jeun, élevées d'apolipoprotéine B, de triglycérides, de glucose, d'insuline et de CRP ainsi que des concentrations abaissées de cholestérol HDL. Trente-deux pour cent des garçons et des filles avec obésité présentaient une tension artérielle systolique élevée (≥ à la valeur du 95^e rang centile spécifique pour l'âge, le sexe et la taille). L'hyperinsulinisme a été retrouvé chez 27 % des garçons avec obésité et chez 32 % des filles avec obésité. Des concentrations élevées de CRP (≥ 3,0 mg/l) ont été notées chez 18 % et 29 % des garçons et des filles avec obésité, respectivement. Approximativement un tiers des participants avec obésité présentaient des niveaux élevés d'au moins deux des sept facteurs de risque cardiovasculaire examinés comparativement à seulement 3 % des

jeunes sans surcharge pondérale. Tout aussi remarquable est le fait qu'un tiers des jeunes avec obésité ne démontrait des niveaux défavorables d'aucune des caractéristiques cardio-métaboliques examinées. Il y a donc une grande variabilité interindividuelle dans l'association entre facteurs de risque cardiovasculaire et obésité. L'identification des jeunes avec une surcharge pondérale doit être utilisée comme un guide pour poursuivre les évaluations et non pas comme un diagnostic en soi.

4. Prévalence d'une dysglycémie et du diabète

En 2003, l'*American Diabetes Association* a modifié la valeur seuil pour définir une glycémie à jeun anormale de 6,1 mmol/l (1,10 g/l) à 5,6 mmol/l (1,0 g/l). Ceci demeure cependant une décision controversée. Nous avons donc choisi d'examiner la prévalence d'une glycémie à jeun anormale en utilisant ces deux valeurs seuils. Dans l'échantillon de l'ESSEAQ, 2 % des garçons et 1 % des filles avaient des glycémies à jeun ffl 6,1 mmol/l tandis que 18 % des garçons et 10 % des filles présentaient une glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/l [4]. Abaisser la valeur seuil a donc un impact majeur sur la prévalence estimée des glycémies à jeun anormales dans cette population ainsi que dans d'autres populations. Un dimorphisme sexuel a également été observé dans d'autres études et n'est pas expliqué par une différence dans la prévalence de la surcharge pondérale entre les garçons et les filles. Chez les participants n'ayant pas déclaré au questionnaire la présence d'un diabète, nous n'avons retrouvé aucune valeur de glycémie à jeun ≥ 7,0 mmol/l (1,26 g/l), le seuil utilisé pour définir le diabète. Dix-huit participants ont déclaré la présence d'un diabète (tous types confondus) pour une prévalence estimée à 0,5 % ce qui est similaire à la prévalence observée dans la *U.S. Third National Health and Nutrition Survey* (0,4 % chez des jeunes âgés de 12 à 19 ans, 1988-1994) et la 1999-2002 *U.S. National Health and Nutrition Survey* (0,5 % chez des adolescents âgés de

12 à 19 ans). Le diabète de type 2 n'est donc pas commun chez les jeunes d'origine caucasienne (Europe de l'ouest) ; cependant étant donné la prévalence de l'obésité et des glycémies limites, on peut s'attendre à une apparition plus précoce de cette pathologie chez l'adulte. De plus, contrairement à l'adulte, la présence d'un diabète non diagnostiqué est rare chez les jeunes.

Intervenir pour prévenir ou traiter l'obésité infantile et ses conséquences cardio-métaboliques est un défi que nous ne pourrions rencontrer avec succès qu'en améliorant nos connaissances sur leurs déterminants génétiques, biochimiques, environnementaux et psychosociaux. De plus les interventions devront être innovatrices et tenir compte du contexte culturel des jeunes.

Références

1. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
2. CDC Growth Charts: United States. 28 pp. (PHS) 2000-1250. <http://www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad314.pdf>.
3. Shields, M. Measured obesity: Overweight Canadian children and adolescents. Ottawa, ON: Statistics Canada Publication (#82-620-MWE2005001) 2005.
4. Lambert M, Delvin EE, Levy E et al. Prevalence of cardiometabolic risk factors by weight status in a population-based sample of Quebec children and adolescents. *Can J Cardiol*. 2008;24:575-83.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Hypercholestérolémie, Insuffisance
coronarienne, Athérosclérose

Dyslipidémies de l'enfant et risque cardiovasculaire

Dyslipidemia in childhood and cardiovascular risk

J.-P. Girardet

Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

Chez l'adulte, les principaux facteurs de risque cardiovasculaire sont actuellement bien identifiés. Les plus importants sont une concentration élevée du LDL-cholestérol (LDLC) plasmatique, une concentration basse du HDL-cholestérol (HDL), le tabagisme, une hypertension artérielle et le diabète de type 2, ce dernier étant fréquemment en relation avec un surpoids ou une obésité.

Si les manifestations cliniques de l'athérosclérose ne surviennent qu'à l'âge adulte, il est aujourd'hui établi que les lésions athéroscléreuses débutent tôt dans la vie et se développent lentement de façon silencieuse pendant toute l'enfance. Des études anatomiques ont également révélé que dès l'enfance, l'importance de l'athérosclérose était corrélée avec différents facteurs déjà identifiables, notamment avec la concentration plasmatique de LDL mais également avec l'hypertriglycéridémie et la baisse du HDL [1]. Ceci a été confirmé par d'autres études utilisant les explorations non invasives de la fonction artérielle comme marqueur intermédiaire du retentissement cardiovasculaire [2].

On ne dispose pas chez l'enfant d'études longitudinales à long terme permettant d'évaluer le risque cardiovasculaire en fonction du niveau du LDL, comme celles qui existent chez les adultes hypercholestérolémiques. Cependant, des données épidémiologiques ont montré que certaines hypercholestérolémies (HC) héréditaires monogéniques, transmises sur le mode dominant, sont associées à une augmentation du risque d'accident cardiovasculaire prématuré et à une diminution de l'espérance de vie par rapport au risque de la population générale et à celui des formes sporadiques ou polygéniques d'HC [3].

1. Hypercholestérolémies monogéniques et risque cardiovasculaire

La plus fréquente des hypercholestérolémies monogéniques à expression pédiatrique est l'hypercholestérolémie familiale (HF), causée par de nombreuses mutations du gène du récepteur du LDL [4]. La forme homozygote est rare (1/1 million) et se reconnaît

facilement et précocement par la présence de xanthomes et de manifestations athéromateuses avant l'âge de 10 ans. À l'inverse, les formes hétérozygotes sont fréquentes. Leur prévalence est estimée à 1/500 et elles sont cliniquement silencieuses pendant l'enfance. Leur seule expression constante et détectable dès la naissance est l'élévation isolée du LDL plasmatique qui peut atteindre des valeurs supérieures à deux fois la normale de façon permanente et fixe pendant toute l'enfance. Bien qu'asymptomatiques, les enfants ayant une HF hétérozygote vont développer une athérosclérose progressive authentifiée par les techniques d'imagerie non invasive montrant un épaississement intima-media de la paroi artérielle et des signes de dysfonction endothéliale connus pour être prédictifs de complications cardiovasculaires futures [5]. L'HF hétérozygote est en effet une maladie grave, associée à un risque élevé de complications cardio-vasculaires prématurées chez le jeune adulte. Les travaux de Goldstein et al. ont révélé que, chez les sujets hétérozygotes, la probabilité de morbidité coronarienne avant l'âge de 50 ans est de 50 % chez les hommes et de 20 % chez les femmes [4]. L'augmentation du risque coronarien prématuré a été confirmée par l'étude britannique du *Simon Broome Register Group* [3]. Cette étude qui porte sur 1185 patients hétérozygotes suivis pendant plus de 16 ans montre que le risque de mortalité coronarienne avant l'âge de 40 ans est multiplié par 125 chez les femmes et par 48 chez les hommes par rapport à la population générale. Globalement, jusqu'à 9% des coronaropathies prématurées de l'adulte surviendraient chez des individus porteurs d'une mutation hétérozygote du gène LDL-récepteur.

D'autres HC héréditaires monogéniques dominantes s'exprimant dès l'enfance ont été identifiées et s'accompagnent également d'un risque vasculaire élevé comme en témoigne la forte prévalence des accidents cardiovasculaires prématurés observés chez les apparentés du 1^{er} et du 2^e degré. C'est le cas de la déficience familiale en apolipoprotéine B100, due à une mutation principale (Arg3500Gln) du gène de l'Apo B, dont la prévalence dans la population générale française est de l'ordre de 1/1200 [6]. Récemment de nouvelles mutations ont été individualisées sur le gène PCSK9, qui code pour une proprotéine convertase, dont l'effet est lié à une surproduction d'Apo B 100 ; leur expression phénotypique est assez variable y compris dans une même famille [7]. Mais on

* Auteur correspondant.
e-mail : jean-philippe.girardet@trs.aphp.fr

ignore encore le ou les gènes en cause pour certaines autres HC héréditaires qui représentent probablement une proportion non négligeable des formes monogéniques. C'est le cas notamment de la dyslipidémie combinée familiale au cours de laquelle l'élévation du LDLC est associée ou alterne avec une hypertriglycéridémie qui n'est parfois objectivée que chez le parent transmetteur [8]. La pénétrance chez l'enfant de cette HC est moins élevée que les précédentes mais son expression à l'âge pédiatrique peut être favorisée ou majorée par un surpoids ou une obésité.

2. Hypercholestérolémies polygéniques et risque cardiovasculaire

Au cours des HC polygéniques, le LDLC plasmatique est moins élevé que dans les formes monogéniques et, surtout, on ne retrouve pas dans la famille les caractéristiques d'une transmission mendélienne dominante. Le profil biologique des parents et de la fratrie est variable. Cette anomalie résulte de l'expression de plusieurs gènes (chacun ayant un effet mineur mais s'additionnant) associée à des facteurs environnementaux, notamment alimentaires. Le risque cardiovasculaire à l'âge adulte des HC polygéniques est moins important que celui des formes monogéniques mais n'est pas connu de façon précise. Cependant, différentes études épidémiologiques ont montré l'existence d'un alignement statistique entre les valeurs du cholestérol plasmatique mesuré à l'âge de 9-11 ans et les valeurs mesurées à l'âge adulte [9]. L'existence d'une HC pendant l'enfance constitue donc un facteur de risque de persistance d'une HC à l'âge adulte. Le risque relatif de conserver une élévation du LDLC à l'âge adulte par rapport à celui de la population générale a été évalué à 2,6 par la *Fels longitudinal study* [10].

3. Hypercholestérolémies de l'enfant et risque cardiovasculaire : implications pratiques

Les données précédentes montrent que le risque cardiovasculaire associé aux dyslipidémies de l'enfant, et plus particulièrement aux HC, demande à être pris en considération par les pédiatres afin de débiter précocement des mesures de prévention primaire. Tout enfant hypercholestérolémique nécessite une évaluation soigneuse qui repose sur l'examen clinique, sur l'interrogatoire de la famille ainsi que sur le profil biologique de l'enfant et des apparentés. Cette évaluation s'attachera à rechercher les éléments témoignant d'un risque cardiovasculaire important, et notamment la transmission monogénique dominante de l'HC. Les formes familiales peuvent en effet justifier un traitement médicamenteux hypocholestérolémiant dès l'enfance en raison de leur risque élevé

de complications cardiovasculaires prématurées [11]. L'évaluation de ces enfants doit également permettre de repérer les facteurs de risque cliniques, biologiques et environnementaux associés aux HC polygéniques justifiant une intervention sur l'alimentation et le mode de vie ainsi qu'une surveillance régulière.

Références

1. Berenson GS, Srinivasan ST, Bao W, et al., for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
2. Wiegman A, De Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004;363:369-70.
3. Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome register group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implication for clinical management. *Atherosclerosis* 1999;142:105-12.
4. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases*. New York, Mc Graw-Hill 2001;pp 2863-2913.
5. Järsvälo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high risk-children. *Circulation* 2001;104:2943-7.
6. Viola S, Benlian P, Morali A, et al. Apolipoprotein B Arg3500Gln mutation prevalence in children with known hypercholesterolemia. A french multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:122-6.
7. Allard D, Amsellem S, Abifadel M, et al. Novel mutations of the PCSK9 gene cause variable phenotype of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 2005;26:497.
8. Barnerias C, Viola S, Morali A, et al. L'hyperlipidémie familiale combinée : expression phénotypique chez l'enfant et risque vasculaire associé. *Arch Pédiatr* 2002;9:982 (abstract).
9. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine study. *Pediatrics* 1988;82:309-18.
10. Guo S, Beckett L, Chumlea WC, et al. Serial analysis of plasma lipids and lipoproteins from individuals 9-21 y of age. *Am J Clin Nutr* 1993;58:61-7.
11. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948-67.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Diagnostic anténatal, Uropathies,
Néphropathies congénitales

Imagerie périnatale des anomalies du développement rénal

Perinatal imaging of abnormal renal development

C. Baunin*, J. Vial, S. Kessler

Service d'Imagerie pédiatrique, Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse, France

Les anomalies de l'appareil urinaire représentent 14 à 50 % des malformations congénitales détectées in utero. L'échographie (US) est l'examen principal du dépistage et du diagnostic prénatal et de la prise en charge postnatale. En cas de difficultés, l'IRM est actuellement recommandée en complément.

1. Imagerie : technique et résultats normaux

1.1. L'échographie de l'appareil urinaire

C'est l'examen de première intention. Ses résultats sont essentiellement morphologiques : vérification des reins (position, taille), des voies urinaires qui ne sont visibles que dilatées et de la vessie, étude du parenchyme rénal. Le bilan échographique prénatal [1] repose sur trois examens systématiques, autour de 12, 22 et 32 semaines d'aménorrhée (SA). La recherche d'éventuelles malformations associées est systématique, ainsi que l'évaluation du volume amniotique.

Quel que soit l'âge, 3 critères sont indispensables au bilan d'anomalie du parenchyme rénal :

- le volume rénal : la mesure de la longueur bipolaire du rein est la plus fiable. Elle fait l'objet d'abaques de référence. Elle ne varie pas avec le sexe et le côté, elle n'est pas affectée par les RCIU ;
- l'échostructure du parenchyme rénal. Il s'agit d'une part de l'étude de l'échogénicité du rein par rapport aux organes de voisinage, et d'autre part de la qualité de la différenciation cortico-médullaire (DCM), celle-ci apparaissant dès la 20^e SA. L'analyse du parenchyme doit dépister la présence éventuelle de kystes ;
- la vascularisation corticale en Doppler précise la qualité du parenchyme rénal.

Dans de rares circonstances, les renseignements fournis par l'échographie sont insuffisants pour poser un diagnostic, discuter un pronostic.

1.2. L'IRM

Elle a l'avantage d'un grand champ de vision et d'une bonne résolution tissulaire.

Chez le fœtus [2], elle utilise des séquences rapides : séquences T2 qui sont utiles pour l'étude morphologique, séquences T1 qui sont complémentaires pour l'étude de certains tissus. Les reins

fœtaux, lobulés, sont visibles dès le 2^e trimestre. Un équivalent de DCM est identifié dès le début du 3^e trimestre. Les voies urinaires non dilatées ne sont pas visibles, alors que la vessie est clairement identifiée. Les séquences de diffusion paraissent prometteuses pour l'étude fonctionnelle du rein. Cette technique mesure la perfusion capillaire et la diffusion de l'eau dans les espaces extracellulaires et extravasculaires par le calcul du coefficient apparent de diffusion (ADC).

Après la naissance, l'uro-IRM [3] est un examen véritable « tout en un » qui étudie morphologie et fonction. Sa limite est la nécessité d'une sédation chez les enfants jeunes. Sur le plan technique, l'examen comporte :

- des séquences « urographiques » ;
- des séquences « fonctionnelles » après injection de Gadolinium. Elles mesurent la dynamique du rehaussement au niveau du parenchyme puis des cavités. Elles donnent des informations sur la fonction rénale séparée et sur l'excrétion (différenciation entre obstructions et simples stases urinaires).

1.3. Parmi les techniques conventionnelles

La cystographie reste à la naissance un complément indispensable en cas de dilatation ou uropathie. Son délai de réalisation dépend du degré de la dilatation et de la complexité de l'uropathie. Le plus souvent réalisée par voie rétrograde, en respectant les règles d'asepsie et de radioprotection habituelles, elle étudie la vessie, recherche un reflux vésico-urétéral et précise le profil urétral. Par contre, à l'urographie intraveineuse et à l'uroscanner, il faut actuellement préférer l'uro-IRM.

2. Pathologie : les anomalies du développement rénal

2.1. Les anomalies de nombre et de localisation rénale

Elles sont rares mais classiques. L'échographie joue un rôle primordial dans le dépistage de ce type d'anomalie. L'IRM s'avère un complément utile en cas de visibilité foetale médiocre (ex : obésité maternelle, oligo-anamnios) ou lorsque les données US sont contradictoires (ex : absence de rein et présence de liquide dans la vessie...). En postnatal, la confirmation sera échographique. De ses résultats dépendra la prise en charge : examens complémentaires, surveillance, traitement.

* Auteur correspondant.
e-mail : cbaunin@neuf.fr

2.2. Les uropathies

L'évaluation échographique anténatale comporte l'appréciation de l'uropathie elle-même : morphologie et degré de dilatation urétérale et/ou pyélique, caractère uni- ou bilatéral, aspect vésical et urétral, mais aussi du volume amniotique et de son évolution, et de la présence de malformations associées.

En postnatal [4, 5], l'échographie analyse la morphologie de l'appareil urinaire. La cystographie est indispensable. L'IRM est un examen complémentaire utile à la compréhension de certaines anomalies urinaires complexes aussi bien en anténatal qu'après la naissance : abouchement urétéral ectopique, malformation uro-génitale.

L'analyse du parenchyme rénal en amont de l'uropathie est une étape majeure de la détermination du pronostic. La sémiologie en prénatal n'a pas de valeur « fonctionnelle » : actuellement seul l'oligo-anamnios précoce peut être retenu comme argument péjoratif. En effet, l'échostructure en amont d'une dilatation n'est pas informative. Ainsi, une dysplasie obstructive bilatérale peut se présenter sous la forme de reins échogènes présentant des kystes et le diagnostic avec une néphropathie n'est pas toujours facile. C'est l'étude de la vascularisation corticale en Doppler plus que l'étude de l'échostructure elle-même qui semble pouvoir apporter des arguments pronostiques. Les explorations à visée fonctionnelle (isotopes, Uro-IRM) sont plus lourdes à mettre en œuvre chez le nouveau-né et le nourrisson.

La question des pyélectasies est particulière : il s'agit d'une dilatation anormale du bassinet qui peut être uni ou bilatérale. Le dépistage de ces pyélectasies est effectué par une mesure du diamètre antéro-postérieur du bassinet sur une coupe transverse du rein. Les valeurs retenues comme limites supérieures de la normale sont : 4 mm avant 20 SA, 5 mm entre 20 et 30 SA, 7 mm après 30 SA et 10 mm à la naissance. Lorsque la pyélectasie est modérée, une surveillance échographique simple de l'évolution évite des examens inutiles. L'indication d'une cystographie ne se pose qu'en cas de pyélectasie bilatérale chez un garçon afin d'éliminer le risque de valves urétrales.

3. Les néphropathies et maladies kystiques

Parmi les anomalies du parenchyme rénal, les maladies kystiques suscitent souvent des interrogations quant au diagnostic et au pronostic. L'imagerie doit se placer dans un contexte plus large : facteurs héréditaires (pour les polykystoses rénales récessives (PKRR) ou dominantes (PKRD)), pathologie ou traitement maternel, recherche de malformations associées pouvant conduire à un diagnostic syndromique.

Le schéma d'approche des maladies kystiques rénales est basé sur l'échographie [6] et il faut envisager plusieurs cas :

- lorsque le kyste rénal est isolé : s'agit-il d'un kyste simple ?
- lorsque les kystes sont multiples et unilatéraux : le principal diagnostic est la dysplasie rénale multikystique dont les critères échographiques sont bien codifiés ;
- lorsque les kystes rénaux sont multiples et bilatéraux : la démarche diagnostique se base sur la sémiologie échographique : taille rénale, aspects des kystes (nombre, volume et position médullaire et/ou corticale), échostructure du parenchyme. Il faut envisager avant tout l'éventualité d'une PKRD, l'enquête familiale et le typage génétique sont alors essentiels. Les cas de diagnostic néonatal précoce voire prénatal sont probablement de pronostic plus péjoratif. À côté des causes génétiques, certains syndromes incluent une atteinte kystique rénale (syndrome de Meckel, Sclérose Tubéreuse de Bourneville) ;

– lorsque les reins sont hyperéchogènes : s'agit-il d'une maladie kystique rénale ? En effet, les kystes peuvent n'apparaître que secondairement. Ainsi, les PKRR se déclarent rarement sous forme kystique en période périnatale car les macrokystes n'apparaissent que tard dans l'évolution de la maladie. De gros reins hyperéchogènes doivent faire discuter les PKRD et les maladies syndromiques. Des reins hyperéchogènes de taille normale peuvent aussi être associés à une dysplasie, à des infections.

Les maladies kystiques rénales comprennent donc un éventail complexe de maladies. L'échographie peut être contributive dans la caractérisation de pathologies spécifiques telles que les PKRR et PKRD. Cependant, certaines maladies peuvent rester échographiquement muettes. L'IRM démontre aisément l'atteinte kystique du parenchyme rénal en cas de macrokystes [7]. Par contre, la résolution spatiale moins bonne de l'IRM ne lui permet pas de déceler de petits kystes rénaux isolés. Certains aspects US rénaux inhabituels (hyperéchogénicité) ne se traduisent par aucune anomalie décelable à l'IRM. En cas de suspicion de néphropathie surtout pour des formes modérées (ex : reins hyperéchogènes mais liquide amniotique conservé) l'IRM de diffusion pourra s'avérer utile en appréciant la morphologie rénale sur la cartographie ADC (aspect hétérogène du ruban parenchymateux) et en calculant l'ADC (augmenté dans les néphropathies).

En postnatal, l'échographie reste l'examen de première intention pour étudier l'aspect du parenchyme rénal. Elle ne fournit toutefois pas d'informations quant à la fonction résiduelle, même si l'utilisation du Doppler couleur permet d'estimer la vascularisation résiduelle. Les explorations fonctionnelles (isotopes, UroIRM) gardent donc toute leur valeur.

4. Conclusion

La découverte d'anomalies du développement rénal chez le fœtus et le petit enfant est de plus en plus fréquente. L'imagerie (échographie puis en cas de doute IRM) permet le diagnostic et la caractérisation dans la plupart des cas. Par contre, l'évaluation du pronostic reste une question majeure à laquelle l'imagerie seule ne peut répondre.

Références

1. Grannum PA. The Genitourinary Tract. In: Nyberg DA, Mahony BS, Pretorius DH. Diagnostic ultrasound of fetal anomalies, text and atlas. Year Book Medical Publishers INC, Chicago, 1990, p. 433-492.
2. Brugger PC, Prayer D. Fetal abdominal magnetic resonance imaging. Eur J Radiol 2006;57:278-93.
3. Rohrschneider WK, Haufe S, Clorius JH, et al. MR to assess renal function in children. Eur Radiol 2003;13:1033-45.
4. Grapin C, Auber F, de Vries P, et al. Post natal management of urinary tract anomalies after antenatal diagnosis. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003;32:300-13.
5. de Bruyn R, Gordon I. Postnatal investigation of fetal renal disease. Prenat Diagn 2001;21:984-91.
6. Avni FE, Garell L, Cassart M, et al. Perinatal assesment of hereditary cystic renal diseases: the contribution of sonography. Pediatr Radiol 2006;36:405-14.
7. Kern S, Zimmerhactl L, Hildebrandt F, et al. Appearance of autosomal polycystic disease in MR imaging and rare-MR-urography. Pediatr Radiol 2000;30:156-60.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Dysplasie rénale multikystique,
Diagnostic anténatal, Rein unique,
Néphropathies congénitales

Quoi de neuf dans la dysplasie rénale multikystique ?

What is new in dysplastic multicystic kidney disease?

J. Harambat¹, E. Dobremez², B. Llanas¹

¹Service de pédiatrie, hôpital Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

²Service de chirurgie pédiatrique, hôpital Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

Les anomalies congénitales des reins et des voies urinaires représentent la première cause d'insuffisance rénale chronique de l'enfant. On peut schématiquement séparer ces anomalies en deux grands groupes qui ne s'excluent pas mutuellement : 1) les malformations des voies urinaires associées à un obstacle à l'écoulement de l'urine ; 2) les anomalies du développement rénal (agénésie, dysplasie, hypoplasie, duplication). La dysplasie rénale multikystique (DMK) unilatérale correspond à l'anomalie du développement rénal la plus fréquemment rencontrée. Les avancées récentes dans les domaines de la physiologie, de la génétique, de l'imagerie, ainsi que l'accumulation de données épidémiologiques permettent une meilleure compréhension et une prise en charge plus adaptée de cette affection.

1. Causes

La pathogénie de la DMK est incomplètement élucidée. Dans la vision classique, la DMK résulterait d'un défaut d'induction du blastème métanéphrique par le bourgeon urétéral. Une autre hypothèse suggère que la DMK serait secondaire à une anomalie majeure de l'écoulement des urines fœtales survenant précocement dans le développement rénal. Des facteurs génétiques et environnementaux (virus, médicaments tératogènes) ont également été impliqués dans la genèse de la DMK. Certains gènes comme PAX2, SIX2, BMP4 ont été associés à des anomalies rénales du développement de type DMK ou dysplasie kystique [1]. L'association d'une DMK unilatérale et d'une anomalie controlatérale du parenchyme rénal, en particulier d'une hyperéchogénicité rénale ou de microkystes, doit faire rechercher une mutation de TCF2 [2]. La DMK peut également s'inscrire dans le cadre d'une anomalie chromosomique (trisomie 21, syndrome de Turner...) ou syndromique (syndromes de Di George, de Kallmann, de Meckel...). Les principales causes de DMK syndromiques connues sont résumées dans une mise au point publiée récemment [3].

2. Incidence et diagnostic

La fréquence de la DMK est mal connue. L'incidence rapportée de la DMK unilatérale varie considérablement, de 1/500 chez

3856 fœtus évalués au cours du troisième trimestre de grossesse à 1/6700 naissances dans une étude collaborative européenne incluant les échographies anténatales de plus de 700 000 grossesses [4, 5]. La forme bilatérale est plus rare et habituellement incompatible avec la vie.

Classiquement, les modes de présentation postnatale d'une DMK unilatérale pouvaient comprendre la palpation d'une masse lombaire, la découverte échographique d'une masse rénale dans le cadre du bilan d'un syndrome polymalformatif ou d'un symptôme rénal isolé, ou la découverte fortuite d'un rein unique après involution spontanée du rein multikystique. À l'heure actuelle, le diagnostic est porté dans la période anténatale avec une sensibilité de 80-100 % et un taux de faux positifs d'environ 2 %. L'échographie met alors en évidence des kystes anéchogènes de tailles variables, souvent volumineux, non communicants, séparés par du tissu fibreux parfois non identifiable, et habituellement non fonctionnel. Bien qu'il s'agisse le plus souvent d'une anomalie unilatérale, la découverte d'une DMK doit faire rechercher soigneusement une anomalie associée du rein controlatéral ou des organes génitaux internes. Le rein controlatéral peut présenter des anomalies diverses telles qu'un reflux vésico-urétéral (RVU), un syndrome de la jonction pyélo-urétérale ou une dysplasie. Un RVU controlatéral est présent dans 15-50 % selon les études. La série la plus importante, incluant 143 patients, trouve une prévalence du RVU de 19 % dans le rein controlatéral et de 16 % dans le rein multikystique [6]. La présence d'un syndrome de la jonction pyélo-urétérale controlatérale est rapportée dans 7-15 % des cas. Une étude a mis en évidence une anomalie des organes génitaux internes ipsilatéraux chez 15 % (14/93) des patients suivis pour une DMK [7]. La persistance de kystes séminaux ou du canal de Gartner sont les anomalies les plus fréquemment décrites mais d'autres anomalies génitales telles que les duplications utéro-vaginales peuvent également accompagner une DMK [8]. Par ailleurs, certaines études ont rapporté des malformations extrarénales associées (atrésie œsophagienne ou duodénale, méningocèle, cardiopathies).

3. Évolution et pronostic

Le suivi longitudinal des patients porteurs d'une DMK a montré une involution partielle ou complète du rein DMK dans 60-89 % dans un délai médian variant de 9 mois à 10 ans, une stabilité

* Auteur correspondant.
e-mail : jerome.harambat@chu-bordeaux.fr

dans 2-37 %, voire une augmentation de taille dans 0-2 %. Le rein controlatéral présente dans la majorité des cas une hypertrophie compensatrice survenant après un délai médian variable de quelques mois à quelques années.

Sur la base de cas cliniques isolés ou de petites séries, le risque supposé de complications tumorales ou d'hypertension artérielle (HTA) a longtemps justifié les indications de néphrectomies dans la DMK. La notion d'une association entre DMK et risque accru de néphroblastome apparaît obsolète depuis qu'une revue systématique des cohortes publiées entre 1986 et 2004 n'a mis en évidence aucun cas de tumeur chez 1041 enfants porteurs de DMK [9]. De même, la prévalence de l'HTA semble faible chez l'enfant. Une revue de 29 études a trouvé que seuls 6 enfants parmi 1115 porteurs de DMK unilatérales ont développé une HTA [10]. Bien que ce risque ne soit pas supérieur à celui de la population générale, la plupart des études ont un suivi inférieur à 5 ans et le risque d'HTA à long terme est inconnu.

Le pronostic néphrologique dépend de la présence d'anomalies sur le rein controlatéral. Une petite minorité de patients avec une DMK présente une anomalie controlatérale du développement rénal de type hypoplasie ou dysplasie. Ces patients vont présenter une insuffisance rénale chronique dès la période néonatale ou plus tard dans l'enfance. Du fait de l'absence de données sur le très long terme, le risque rénal de la DMK à l'âge adulte reste à déterminer. Gonzalez et al. [11] ont étudié rétrospectivement le devenir rénal de 33 adultes porteurs d'un rein unique (possiblement un rein multikystique involué). Parmi eux, 21 (62 %) avaient une insuffisance rénale chronique définie par une clairance calculée de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1,73 m² et leur protéinurie des 24 heures moyenne était supérieure à 2 g.

4. Prise en charge

L'observation d'une habituelle régression spontanée du rein multikystique et l'absence de preuve du risque d'HTA et de cancer ont conduit à ne plus proposer de néphrectomie dans la DMK non compliquée. L'indication chirurgicale est dorénavant exceptionnelle et réservée à certaines formes symptomatiques ou en cas de doute diagnostique.

Le suivi du rein multikystique est avant tout clinique (croissance staturo-pondérale, pression artérielle) et échographique, mais le rythme de surveillance reste à préciser. En l'absence d'anomalie controlatérale, on propose une échographie au cours du premier mois de vie pour confirmer le diagnostic, puis aux âges de 1, 5 et 10 ans. Une scintigraphie au MAG3 peut être indiquée en période postnatale en cas de doute diagnostique avec une hydronéphrose sévère ou lorsqu'on suspecte un obstacle sur le rein controlatéral. Une cystographie rétrograde systématique n'est pas recommandée en l'absence d'anomalie échographique controlatérale détectée par un radiologue entraîné. Certains auteurs préconisent la réalisation d'une échographie pelvienne et/ou scrotale avant la puberté à la recherche d'anomalies génitales associées. En plus

des conseils de néphroprotection qui doivent être promulgués lors d'une consultation spécialisée, un suivi comportant une mesure annuelle de la pression artérielle, ainsi qu'une recherche de microalbuminurie et un dosage de la créatininémie tous les 5 ans semble raisonnable en absence de données plus solides sur le pronostic à long terme.

5. Conclusion

En dépit de progrès récents, la pathogénie de la dysplasie multikystique est imparfaitement comprise et son pronostic, en particulier à très long terme, est mal défini. Les données actuellement disponibles soutiennent une prise en charge conservatrice et un suivi néphrologique régulier à vie. En raison des nombreuses interrogations que suscitent le diagnostic de dysplasie rénale multikystique, une fiche d'information destinée aux parents sur son pronostic et sa prise en charge a été mise au point et approuvée par la Société de Néphrologie Pédiatrique [3].

Références

1. Weber S, Taylor JC, Winyard P, et al. SIX2 and BMP4 mutations associate with anomalous kidney development. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:891-903.
2. Decramer S, Parant O, Beaufile 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.
3. Bacchetta J, Liutkus A, Dodat H, et al; pour la Réunion pluridisciplinaire de diagnostic anténatal en néphro-urologie. Dysplasie rénale multikystique : mise au point et information pour les parents au moment du diagnostic anténatal. *Arch Pediatr* 2008;15:1107-15.
4. Gunn TR, Mora JD, Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks' gestation: incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:479-86.
5. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, et al; EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet* 2005;48:131-44.
6. Aslam M, Watson AR; Trent & Anglia MCDK Study Group. Unilateral multicystic dysplastic kidney: long term outcomes. *Arch Dis Child* 2006;91:820-3.
7. Merrot T, Lumenta DB, Tercier S, et al. Multicystic dysplastic kidney with ipsilateral abnormalities of genitourinary tract: experience in children. *Urology* 2006;67:603-7.
8. Capito C, Echaieb A, Lortat-Jacob S, et al. Pitfalls in the diagnosis and management of obstructive uterovaginal duplication: a series of 32 cases. *Pediatrics* 2008;122:e891-7.
9. Narchi H. Risk of Wilms' tumour with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:147-9.
10. Narchi H. Risk of hypertension with multicystic kidney disease: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:921-4.
11. González E, Gutiérrez E, Morales E, et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005;68:263-70.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Agénésie rénale,
Hypodysplasie rénale,
Malformations, Néphropathies, Uropathies

Les anomalies du développement rénal : nouvelle classification, « radiologique », « génétique »

Congenital anomalies of renal development:
genetic and radiological classification

R. Salomon

Service de Néphrologie Pédiatrique, Inserm U574, Centre de référence des maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte (MARHEA), Hôpital Necker-Enfants Malades, Université René-Descartes, France

Les anomalies du développement de l'appareil urinaire sont diverses. L'agénésie rénale (absence de reins) est unilatérale le plus souvent (1 naissance sur 500 à 1000) ou bilatérale (1 naissance sur 5000 à 10 000). L'hypoplasie rénale désigne des reins dont la taille est réduite mais dont l'architecture est conservée ; lorsque l'hypoplasie est sévère, le nombre de néphrons est très réduit avec comme conséquence une insuffisance rénale plus ou moins précoce selon les cas. La dysplasie rénale désigne les anomalies de la structure des reins, le parenchyme comporte des kystes et des zones de métaplasie. La dysplasie multikystique est une forme extrême de dysplasie caractérisée par l'absence complète de néphrons, le rein se réduit à une juxtaposition de kystes en grappe de raisin. Le plus souvent, hypoplasie et dysplasie sont associées, le terme hypodysplasie rénale est alors utilisé. Ces anomalies du développement des reins sont fréquemment associées à des anomalies de l'arbre urinaire, telles qu'un reflux vésico-urétéral, un syndrome de la jonction pyélo-urétérale, un méga-uretère obstructif ou encore une valve de l'urètre postérieur chez le garçon. Les anomalies du développement des reins peuvent être la conséquence d'un obstacle sur les voies urinaires lorsque celui-ci est important et précoce pendant la vie fœtale. Le plus souvent, l'anomalie du rein et/ou des voies urinaires ne concerne qu'un seul rein. Il n'y a pas dans ce cas de risque d'insuffisance 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 10^e semaine du développement, la néphrogénèse se poursuit ensuite jusqu'à la 36^e semaine de gestation. Un défaut au cours de l'une des étapes de la néphrogénèse 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 agénésie rénale (absence de rein) ou par une dysplasie multikystique (dysplasie complète du tissu rénal). À un stade plus tardif, une perturbation de la néphrogénèse 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 la malformation du rein lui-même.

La plupart des malformations de l'appareil urinaire sont visibles sur l'échographie anténatale dès le 2^e trimestre, parfois plus tardivement. Elles se traduisent le plus souvent par une dilatation des cavités rénales (hydronéphrose) et/ou des modifications de l'aspect du parenchyme rénal. Un oligoamnios traduit l'existence d'une insuffisance rénale déjà sévère chez le fœtus. Dans les cas extrêmes, l'insuffisance rénale majeure est certaine dès la naissance. Compte tenu de la lourdeur de la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale à cet âge, l'interruption de la grossesse est en général décidée en accord avec les parents. À l'inverse, une hydronéphrose minime ou modérée, surtout si elle est unilatérale, n'engage pas le pronostic rénal ; il faut savoir rassurer les parents et proposer les investigations nécessaires mais sans faire d'examens inutiles après la naissance. Les situations intermédiaires sont plus difficiles, lorsque l'hydronéphrose est bilatérale et qu'elle s'accompagne d'une hyperéchogénéicité du parenchyme rénal et/ou s'il existe une diminution modérée de la quantité de liquide amniotique. Dans ces cas, l'analyse de l'urine fœtale et/ou le dosage de la bêta2-microbuline sérique peuvent être utiles pour affiner le pronostic. Il faut cependant rester prudent dans l'interprétation de ces résultats.

1. Facteurs génétiques

Bien que l'hypoplasie rénale apparaisse en général de manière sporadique et isolée, plusieurs arguments suggèrent que des facteurs génétiques sont 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

* Auteur correspondant.
e-mail : remi.salomon@nck.aphp.fr

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-oto-rénal, le syndrome rein-colobome et le syndrome reins kystiques-diabète.

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-urétéral et une hypo-acousie 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 oligo-méganéphronique 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 était passé inaperçu jusque-là.

Le **syndrome bronchio-oto-rénal (BOR)** est également transmis sur le mode autosomique dominant : il associe une malformation de l'oreille interne (surdité), parfois associée à des anomalies de l'oreille moyenne et/ou de l'oreille externe (excroissance cutanée ou pertuis pré-auriculaires), et des fistules ou kystes branchiaux qui correspondent à des anomalies de fermeture des arcs branchiaux. Les anomalies rénales observées dans le syndrome BOR sont variées, 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 à l'autre et au sein d'une même famille entre les différents individus. Des anomalies du gène *EYA1* ont été décrites dans environ 50 % des cas. Il peut s'agir de mutations ponctuelles détectées 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 localisés 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 survient 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 HNF1β. 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, pourraient jouer un rôle.

Une étude systématique des trois gènes impliqués dans ces trois syndromes, dans une cohorte de 99 enfants ayant une hypodysplasie rénale sévère responsable d'une insuffisance rénale, a été réalisée dans plusieurs pays européens [7]. Une mutation du gène *PAX2* a été trouvée 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* a été identifiée, un antécédent de diabète dans

la famille n'était connu que dans trois familles. Enfin dans deux familles une mutation du gène *EYA1* a été mise en évidence, il existait dans les deux cas des signes extra-rénaux du syndrome BOR. Plus récemment, des mutations du proto-oncogène *RET* ont été mises en évidence chez des fœtus ayant une agénésie rénale bilatérale ou une agénésie d'un rein associée à une dysplasie sévère de l'autre rein [8].

2. Autres facteurs

Des expériences réalisées 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 observée dans ces situations est assez modérée. Nous ne savons pas si les mêmes phénomènes existent chez l'homme, seules des études cliniques bien menées 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 de Barker et plusieurs autres études épidémiologiques depuis, ont démontré que ces enfants développaient plus fréquemment à l'âge adulte, un diabète, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale [9]. Il serait raisonnable de suivre à titre préventif chez les enfants nés hypotrophes, leur tension artérielle mais aussi de vérifier le sédiment urinaire une ou deux fois au cours de leur croissance et à l'âge adulte. Dans la mesure où la néphrogénèse se poursuit jusqu'à la fin de la grossesse, il est vraisemblable que ce processus soit perturbé chez les enfants nés très prématurément.

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 U S A 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, Beauflis 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, Beauflis 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;160:1472-6.
9. Skinner MA, Safford SD, Reeves JG, et al. Renal aplasia in humans is associated with RET mutations. Am J Hum Genet 2008;82:1-8.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Néphropathies congénitales,
Diabète, Suivi de cohorte

Intérêt des cohortes prospectives : « le suivi sur mesure »

Prospective cohort studies: a custom-built follow-up

V. Guignonis

Centre de Référence des Maladies Rénales Rares du Sud-Ouest (SORARE), département
de pédiatrie, hôpital de la Mère et de l'Enfant, 8, avenue D.-Larrey, 87000 Limoges, France

Parmi l'ensemble des gènes dont les anomalies peuvent aboutir à une anomalie du développement rénal, le gène TCF-2, codant pour le facteur de transcription HNF1- β , est probablement un de ceux les plus activement étudiés à l'heure actuelle, tant sur le plan clinique que fondamental. Les raisons en sont multiples. Tout d'abord, il s'agit probablement de la cause génétique la plus fréquente d'anomalies du développement rénal. Ensuite, ce facteur de transcription apparaît comme étant central dans les interactions entre de nombreuses protéines directement ou indirectement impliquées dans le développement rénal. Enfin, les conséquences cliniques d'une anomalie de ce gène dépassent largement le domaine de la néphrologie pédiatrique et ne sont pas encore toutes connues à ce jour. C'est en réponse à ce dernier point que la Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP) a décidé de mettre en place une cohorte prospective de suivi de ces patients. Comme cela sera détaillé plus loin, l'intérêt de cette approche est multiple, en premier lieu pour le patient mais également pour le médecin et le chercheur.

1. Les anomalies cliniques liées au gène TCF-2 : un puzzle en train de se former

1.1. L'atteinte rénale : très fréquente mais d'évolutivité mal connue

Les premières anomalies du gène TCF-2 ont initialement été rapportées chez des patients adultes présentant un diabète de type MODY associé à des anomalies rénales avec une fréquence importante de kystes [1], définissant de ce fait le MODY 5. D'emblée les phénotypes rénaux rapportés étaient très variables entre les familles et même parfois au sein d'une même famille (essentiellement kystes corticaux bilatéraux, mais aussi reins uniques, hypoplasie rénale, dysplasies multikystiques ou dilatations des voies urinaires). L'ensemble de ces anomalies étant bien connu des pédiatres, l'idée est venue de rechercher une anomalie du gène TCF-2 chez les enfants présentant ces anomalies, même en l'absence de diabète familial. Ainsi dans une série de 80 enfants présentant des anomalies du développement rénal, 1/3 d'entre eux

avait une anomalie du gène TCF2 (une mutation pathogène ou une délétion de l'ensemble du gène) [2]. Les résultats de cette étude montrent que, même si la présentation peut être très variable d'un individu à l'autre, le phénotype le plus évocateur en postnatal est la constatation échographique de reins hyperéchogènes avec des kystes bilatéraux, essentiellement de localisation corticale. En réalisant une étude similaire, mais ciblée sur les cas d'anomalies du développement rénal diagnostiquées en anténatal, il a pu être démontré que TCF-2 était la cause génétique la plus fréquente (29 %) de reins anténataux hyperéchogènes bilatéraux [3]. Ces deux études ont permis d'apporter des instantanés concernant les conséquences rénales des anomalies du gène TCF-2. Mais peu de données existent quant à l'évolutivité de l'atteinte rénale au cours de la croissance et avec l'âge. L'analyse des cohortes « adultes » [4] permettent d'entrevoir l'évolution de ces patients à long terme (dégradation lente et progressive du débit de filtration glomérulaire). Cependant les patients rapportés dans ces articles ont été sélectionnés par le biais du diabète qui a fait découvrir une atteinte rénale qui la plupart du temps n'était pas connue. Il est donc fortement probable que les patients décrits à l'âge adulte avaient une atteinte rénale moins sévère que les patients décrits à l'âge pédiatrique. Cependant, même si l'on sait que certains enfants ont rapidement évolué vers l'insuffisance rénale terminale, des données manquent pour préciser le profil évolutif de ces patients.

1.2. L'évolution vers le diabète : un avenir obligatoire ?

Il a clairement été démontré à la fois sur le plan clinique et fondamental que les anomalies du gène TCF-2 étaient à l'origine de diabète de type MODY. Les études publiées dans les populations adultes permettent de dire que quasiment 100 % des adultes présentant une anomalie du gène TCF-2 ont un diabète. Cependant la porte d'entrée des patients dans ces études était justement... le diabète. De ce fait la prévalence du diabète à l'âge adulte dans une population de patients ayant une anomalie du gène TCF-2 n'est pas connue. La question posée est de savoir si tous les enfants actuellement dépistés avec une anomalie de TCF-2 vont devenir diabétiques. Aucun paramètre clinique ou biologique ne permet de répondre à cette question à l'heure actuelle. Certains patients ont déjà développé un diabète, notamment dans les suites d'une greffe rénale, mais il reste impossible de faire une prévision individualisée à ce jour.

* Auteur correspondant.
e-mail : vincent-guignonis@orange.fr

1.3. D'autres anomalies associées : connaît-on le phénotype dans son ensemble ?

D'autres anomalies ont déjà été décrites, en dehors des anomalies de structure rénale et du diabète. Le caractère multisystémique du phénotype lié à TCF-2 est facilement expliqué par la distribution très large de ce facteur de transcription dans l'organisme et par son rôle probablement crucial dans le développement de ces organes. Ainsi il a fréquemment été associé à une anomalie du gène TCF-2 et au phénotype « classique » (kystes + diabète) : des anomalies tubulaires, des insuffisances pancréatiques exocrines associées ou non à des hypoplasies pancréatiques, des anomalies de développement utérin, des cytolyses hépatiques [4]. Maintenant que ces patients ont été individualisés sur le plan génétique, il est possible que des atteintes associées d'autres organes soient décrites dans les années à venir. De plus, de la même façon qu'il semble exister des atteintes rénales isolées (sans diabète), il est envisageable que des phénotypes restreints à une expression uniquement gynécologique ou hépatique existent également. Beaucoup de choses restent donc à découvrir sur les atteintes cliniques liées à une anomalie de ce gène.

1.4. Anomalies de TCF-2 : un facteur de risque tumoral ?

Enfin des données récentes posent la question du risque tumoral présenté par les patients ayant une anomalie de TCF-2. Un cas publié en 2005 [5] rapporte la survenue d'un cancer chromophile du rein chez un patient ayant une mutation somatique de TCF-2, une délétion inactivation complète des deux allèles ayant été retrouvée au niveau de l'ADN tumoral par perte du second allèle par délétion. D'autres arguments sont en faveur d'un rôle de TCF-2 en tant que suppresseur de tumeur [6]. Aucune donnée dans les cohortes publiées n'apporte d'arguments dans ce sens, mais il est important de noter que ces études publiées n'ont pas été réalisées pour répondre à cette question.

2. Nécessité d'une cohorte prospective

Comme cela a été décrit dans les paragraphes précédents, la découverte d'une relation entre les anomalies du gène TCF-2 et les anomalies de développement rénal a permis une avancée significative dans la compréhension de ces maladies. Cependant cette avancée fait poser en définitive plus de questions qu'elle n'apporte de réponses :

- quelle évolution rénale décrire aux parents d'un enfant ayant une mutation TCF-2 ?
- quel devenir endocrinien ?
- quelle surveillance ? À quel rythme ?
- d'autres organes peuvent-ils être touchés ?
- existe-t-il un sur-risque de cancer chromophile du rein ?

Autant de questions dont les réponses ne se trouvent pas dans la littérature et auxquelles seule une cohorte organisée et suivie de façon prospective pourrait permettre de répondre. Compte tenu de l'intérêt de la SNP dans ce domaine (les premières publications néphrologiques pédiatriques sont le fait de membres de la SNP) et de l'habitude de ce groupe à travailler en réseau, il a été décidé de mettre en place une telle cohorte afin d'essayer de répondre aux questions évoquées précédemment.

2.1. Organisation pratique de la cohorte

Le principe de cette cohorte prospective est simple : suivre annuellement les enfants présentant une anomalie du gène TCF-2 selon des modalités identiques dans tous les centres de néphrologie pédiatrique de la SNP.

Le bilan annuel a été défini par le comité scientifique de l'étude et validé secondairement par l'ensemble des centres participants. Il consiste en un bilan biologique et une échographie annuels ; de plus en fin de puberté, une IRM est réalisée (recherche d'anomalies pancréatiques et gynécologiques) ainsi qu'une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (recherche d'une insulinosécrétion déjà anormale).

Étant issus d'un consensus ces examens sont considérés comme la surveillance « normale » des patients et sont donc réalisés en routine.

L'ensemble des données issues de ces bilans est rassemblé dans une base de données basée sur Internet, prévue pour être rattachée à la base de données des maladies rénales rares « CEMARA ».

Une fois les inclusions réalisées, un rapport annuel sera établi afin d'adresser aux cliniciens la synthèse des informations de suivi des patients. Les cliniciens pourront à leur tour transmettre les informations clés aux patients concernant les résultats de ce suivi.

2.2. Intérêt pour le patient

Cette stratégie assure au patient une prise en charge équivalente quel que soit le service où il est suivi, évitant par la même les suivis un peu trop « inquiets » multipliant les examens non justifiés ou au contraire les suivis un peu trop « confiants » risquant de ne pas dépister une évolution prévisible. De plus l'analyse régulière des résultats obtenus permettra d'évaluer l'intérêt de la stratégie proposée initialement et de réadapter les modalités de suivi en fonction de ces résultats et des avancées médicales dans le domaine. L'objectif recherché est de mettre en place un suivi au plus juste, presque sur mesure compte tenu de la pathologie.

2.3. Intérêt pour le clinicien

Grâce à cet outil, le clinicien devrait pouvoir bénéficier des données toujours actualisées concernant l'évolution de la cohorte à laquelle son patient appartient. De cette manière il pourra informer au mieux son patient et ses parents sur les résultats obtenus et les incertitudes persistantes. De plus, avec la réévaluation régulière de la stratégie proposée, le clinicien sera toujours dans une situation où le suivi proposé à son patient sera adapté au plus près des connaissances médicales du moment.

2.4. Intérêt pour le chercheur

Outre l'objectif principal de cette cohorte qui est de décrire le plus précisément possible l'histoire naturelle des patients ayant une anomalie du gène TCF-2, l'intérêt scientifique apporté par une telle cohorte est multiple. Une cohorte bien définie sur le plan phénotypique pourrait permettre d'avancer sur les relations phénotypes/génotypes concernant le gène TCF-2, mais également permettre de bien étudier l'influence de gènes modificateurs, de polymorphismes, d'agents extérieurs... Autant de projets qui pourront s'appuyer sur une telle cohorte.

3. Conclusion

L'exemple développé ici n'en est qu'un particulier en néphrologie pédiatrique. D'autres études similaires sont en cours : étude phénotypique d'une cohorte de patients atteints de néphronophthèse, suivi longitudinal d'une cohorte de patients présentant un syndrome de la jonction pyélo-urétérale... Au moment où les connaissances concernant les pathologies du développement rénal évoluent très rapidement, cette approche répond au double objectif de proposer un suivi le plus juste possible tout en permettant, en retour, d'alimenter les connaissances cliniques dans ce domaine. Ces connaissances faisant revenir les cliniciens vers les chercheurs avec de nouvelles questions.

Références

1. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384-5.
2. Ulinski T, Lescure S, Beaufrils 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.
3. Decramer S, Parant O, Beaufrils 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.
4. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004;140:510-7.
5. Lebrun G, Vasiliu V, Bellanne-Chantelot C, et al. Cystic kidney disease, chromophobe renal cell carcinoma and TCF2 (HNF1 beta) mutations. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:115-9.
6. Rebouissou S, Vasiliu V, Thomas C, et al. Germline hepatocyte nuclear factor 1alpha and 1beta mutations in renal cell carcinomas. *Hum Mol Genet* 2005;14:603-14.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Insuffisance rénale chronique,
 Hypertension artérielle, Protéinurie

Peut-on ralentir la progression des lésions liées à la réduction néphronique ?

How to delay progression of chronic renal failure?

F. Garaix, C. Rousset Rouvière, M. Cailliez, D. Bruno, M. Tsimaratos*

Unité de néphrologie pédiatrique, service de pédiatrie multidisciplinaire, AP-HM Timone enfants & Université de la Méditerranée, 13385 Marseille cedex 05, France

Les pathologies chroniques rénales ont un potentiel d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale tant chez l'enfant que chez l'adulte, et ce indépendamment de la maladie rénale initiale. La dégradation de la fonction rénale semble inéluctable à partir d'un niveau d'insuffisance rénale donné. Les deux facteurs de risque indépendants les plus importants sont l'hypertension artérielle et la protéinurie. C'est sur ces deux facteurs de risque que se concentrent les objectifs thérapeutiques. Toutefois, d'autres facteurs peuvent contribuer à la progression de l'insuffisance rénale, comme la dyslipidémie, les anomalies du métabolisme osseux, l'anémie et les troubles hydro-électrolytiques. La prise en charge conservatrice de l'insuffisance rénale chronique doit donc s'efforcer de maintenir tous ces paramètres dans leurs valeurs optimales.

1. Évolution des maladies rénales chroniques

La dégradation de la fonction rénale au début d'une maladie rénale dépend beaucoup de l'étiologie de celle-ci, mais il est établi qu'à partir d'un certain niveau d'insuffisance rénale chronique, la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale est inéluctable, et que sa vitesse ne dépend pas de la maladie initiale. Chez l'enfant, peu de données sont disponibles sur ce sujet. On peut noter le registre italien qui portait sur 1200 enfants souffrant de maladie rénale chronique, qui ont été suivis pendant 10 ans et pour lesquels l'incidence de l'épuration extra rénale était de 7,3 % par an. Dans cette cohorte, le risque de développer une insuffisance rénale chronique terminale était de 68 % à l'âge de vingt ans. Il est intéressant de noter que le déclin de la fonction rénale n'était pas linéaire mais s'accélérait au moment de la puberté [1]. Cette observation peut être retrouvée dans d'autres études de cohortes concernant diverses étiologies d'insuffisance rénale chronique.

2. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle semble être un élément central de la vitesse de progression de l'insuffisance rénale. Il s'agit d'un facteur de risque indépendant chez l'adulte, chez qui l'importance de

l'hypertension est souvent corrélée avec la gravité de la pathologie rénale sous jacente. Dans une population d'adultes hypertendus, les études interventionnelles ont bien montré que la rapidité de progression de l'insuffisance rénale était corrélée avec le niveau de pression artérielle [2]. Chez l'enfant, il semble que les niveaux d'hypertension artérielle observés soient moins sévères que chez l'adulte. Si on écarte les problèmes de prises de tension artérielle et d'adaptation de brassard, il est clairement prouvé qu'une pression artérielle systolique supérieure à 120 mmHg est corrélée avec un déclin de la fonction rénale plus rapide [3]. Tous ces éléments ont abouti à définir des valeurs normales de pression artérielle plus basses lorsqu'il y a une pathologie rénale sous jacente. Il semble logique de faire la même hypothèse dans la population pédiatrique. Les K-DOQIs ont proposé de retenir un objectif de pression artérielle inférieur au 90^e percentile ajusté pour l'âge, le genre et la taille. Chez l'enfant jeune, l'essai ESCAPE a montré que le contrôle de la pression artérielle avec un objectif inférieur au 50^e percentile aboutit à un avantage rénal indiscutable [4]. Ces éléments plaident clairement pour un contrôle strict de la pression artérielle chez l'enfant [5].

3. La protéinurie

La protéinurie est l'autre élément clef de la progression de l'insuffisance rénale chronique. À l'instar de ce qui a été observé pour la néphropathie diabétique, la protéinurie a une valeur prédictive au pronostic rénal [6]. Un bémol doit être apporté en raison de l'étiologie principale de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant. En effet, l'hypodysplasie rénale avec ou sans anomalie des voies excrétrices, représente parfois jusqu'à plus de 50 % des étiologies. Si l'on tient compte de cette particularité pédiatrique, les données sont confirmées chez l'enfant tant dans le registre italien cité plus haut que dans l'étude ESCAPE [1, 4]. Chez l'enfant, la protéinurie témoignant de l'atteinte glomérulaire peut être moins prévalente que dans les cohortes d'adultes souffrant de maladies rénales chroniques. Dans ce groupe de patients, la détection de la protéinurie reste un objectif de surveillance principal [6]. Il faut noter que la progression de l'insuffisance rénale chronique peut également être influencée par l'évolution de la vitesse de croissance et de l'âge (rôle de la puberté) [1]. Tous ces éléments confirment l'objectif des traitements anti-protéinuriques quelle que soit la cause rénale sous jacente, qui est de réduire la protéinurie autant que possible et idéalement à moins de 300 mg/m²/jour.

* Auteur correspondant.
 e-mail : michel.tsimaratos@ap-hm.fr

4. Autres facteurs

4.1. La dyslipidémie

La dyslipidémie est également un facteur de risque. La progression des lésions rénales est probablement influencée par le syndrome inflammatoire auquel elle est associée, tant dans les modèles animaux de souris obèses, que chez l'homme adulte dont l'un des meilleurs modèles est le diabète de type II. Chez l'adulte, les études de cohortes ont montré que l'hypertriglycéridémie augmentait le risque de dégradation de la fonction rénale [7, 8]. Le parallèle peut probablement être fait chez l'enfant notamment pour les pathologies qui associent les troubles du métabolisme.

4.2. L'anémie

L'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique, vient aggraver la tolérance générale. L'anémie accélère aussi la dégradation de la fonction rénale. Les mécanismes de contribution sont probablement liés à la moindre disponibilité de l'oxygène dans les territoires rénaux tubulo-interstitiels. Cette hypoxie relative aboutit à une prolifération et une accumulation de matrice extra-cellulaire, qui vient diminuer la diffusion de l'oxygène. Les modèles expérimentaux nous ont appris que l'hypoxie stimule les voies pro-fibrotiques, augmente la consommation d'oxygène et réduit d'autant plus la disponibilité de l'oxygène pour les cellules tubulo-interstitielles. Les effets rénaux protecteurs de l'érythropoïétine sont donc probablement liés à la meilleure oxygénation des tissus mais peut-être également à un effet direct d'inhibition de la fibrose et du stress oxydatif [7, 9].

4.3. La nutrition

Depuis des années, les cliniciens pédiatres savent que la nutrition est un des meilleurs moyens pour réduire la progression de l'insuffisance rénale chez l'enfant. Les modèles expérimentaux ont confirmé la démarche intuitive des pédiatres qui ont adapté les apports protéiques et phosphorés aux besoins de base [10]. C'est par la nutrition que les anomalies du métabolisme phospho-calcique ont également été maîtrisées en pédiatrie, chacun de ces facteurs étant lié. En effet, le retentissement vasculaire de la dyslipidémie est d'autant plus important qu'il existe des anomalies phospho-calciques. Concernant ce point, la principale conséquence de la maîtrise des apports protéiques est la réduction de la quantité de phosphore ingérée [9, 10].

5. Prise en charge thérapeutique

5.1. Blocage du système rénine-angiotensine

Sur le plan thérapeutique, la maîtrise de la pression artérielle et la réduction de la protéinurie se rejoignent. Le blocage du système rénine-angiotensine permet une réduction significative de la pression artérielle et de l'excrétion protéique urinaire avec très peu d'effets secondaires. Les effets in situ passent par une diminution locale des cytokines qui conduisent à l'inflammation tissulaire. Il en résulte une diminution de l'hypertrophie et de la sclérose glomérulaire, une diminution de l'inflammation tubulo-interstitielle, ainsi que du stress oxydatif [2]. Il semble acquis aujourd'hui que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont une action synergique avec celle des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2. Cette synergie est d'autant plus importante que l'hypertension artérielle dépend du système rénine. La synergie thérapeutique est donc optimisée par un régime modérément sodé.

5.2. Les autres anti-hypertenseurs

Les autres anti-hypertenseurs comme les calciums bloqueurs ou les bêtabloquants, sont utilisés dans un objectif de réduction de la pression artérielle. Ils n'ont pas d'action intraglomérulaire sur la protéinurie, bien qu'ils puissent l'influencer par un mécanisme hémodynamique. De plus, lorsque ces médicaments sont utilisés pour combattre l'hypertension artérielle, l'effet sur le rôle pro-inflammatoire de l'angiotensine 2 n'est pas obtenu. Certains bêtabloquants peuvent s'accompagner d'un effet anti-protéinurique qui est probablement lié à un effet sur la sécrétion de rénine [2, 9, 10].

5.3. Le traitement de la dyslipidémie

Le traitement diététique de la dyslipidémie fait partie de la prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance rénale chronique. Il est rare d'obtenir une vraie amélioration des paramètres lipidiques uniquement avec la diététique. Par ailleurs, chez l'adulte, la prescription de statines a fortement réduit la morbidité cardiovasculaire et la mortalité en présence d'une maladie rénale chronique. Les mécanismes d'action des statines s'appuient d'une part sur la diminution des paramètres lipidiques mais également sur un effet anti-inflammatoire qui a probablement contribué à limiter la progression de l'insuffisance rénale [7, 9]. Il existe également quelques éléments suggérant un effet synergique entre les inhibiteurs du système rénine angiotensine et les statines dans la prévention de la progression des maladies rénales. Aujourd'hui, aucune étude n'a évalué l'utilité des statines chez les enfants porteurs de maladies rénales chroniques évolutives [10].

5.4. La nutrition

La nutrition reste un des points centraux de la prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques pour les pédiatres. Il est parfaitement clair aujourd'hui qu'il n'est pas utile de réduire l'apport protéique en dessous des besoins de base pour l'âge. Une telle réduction ferait prendre le risque de modifier la croissance staturo-pondérale et la tolérance générale des enfants à leur maladie chronique. De plus, il n'est pas prouvé que ces démarches restrictives aboutissent à un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale. Par conséquent, la prescription d'une nutrition hypo-protidique chez l'enfant insuffisant rénal n'est pas indiquée [10].

6. Conclusion

En conclusion, ralentir la dégradation de la fonction rénale doit être l'objectif des pédiatres pour chaque enfant insuffisant rénal. Les outils à la disposition du clinicien sont d'utilisation simple et les paramètres de surveillance connus de tous. Une prise en charge globale associant un accompagnement nutritionnel, une prise en charge de l'anémie, de la dyslipidémie et la lutte contre l'hypertension artérielle et la protéinurie permettent de proposer aux enfants insuffisants rénaux une prise en charge optimale.

Références

1. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 2008;23:705-16.
2. Hirsch S. An update on proteinuric chronic kidney disease: the dual-goal approach. *Cleve Clin J Med* 2008;75:705-13.

3. Ruilope LM. Angiotensin receptor blockers: RAAS blockade and renoprotection. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1285-93.
4. Hannedouche T, Krummel T, Parvez-Braun L. Néphroprotection : comment ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique ? *Nephrol Ther.* 2005;1:135-44.
5. Combe C, Rigothier C, Vendrely B, et al. Stratégies pour diminuer la progression des maladies rénales chroniques. *Presse Med* 2007;36:1849-55.
6. Rossert J, Ronco P. Comment ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique ? *Rev Prat* 2001;51:378-84.
7. Peralta CA, Shlipak MG. Hypertension in children with chronic kidney disease: a call to action. *Hypertension* 2008;52:610-2.
8. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study Group. *Hypertension* 2008;52:631-7.
9. Ardissino G, Daccò V, Testa S, et al. Italkid Project. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003;111:e382-7.
10. Grenda R, Wühl E, Litwin M, et al. ESCAPE Trial group. Urinary excretion of endothelin-1 (ET-1), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and vascular endothelial growth factor (VEGF165) in paediatric chronic kidney diseases: results of the ESCAPE trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3487-94.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Hospitalisation à domicile,
Maternité, Sortie précoce,
Allaitement maternel, Nouveau-né

Sorties précoces de maternité et hospitalisation à domicile : expérience ariégeoise

Early newborn discharge and home-based care:
a french experience in Ariège

A. Chanot A*, J.-C. Semet, C. Arnaud, A. Dali-Youcef, K. Abada, B. Gayzard,
F. Lancelin, S. Pax-Chochois, N. Alves, A.-M. Curat, A. Caubisens, I. Sicre,
N. Montjoux-Regis, C. Casper

*Pôle Mère-Enfant, Centre hospitalier du Val d'Ariège, 1, chemin Barrau,
09000 Saint-Jean-de-Vergès*

Les sorties précoces à domicile sont définies, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2004 [1], par un « retour à domicile de la mère et de son nouveau-né, moins de 48 heures après un accouchement normal à terme par voie basse non compliqué, ou moins de 96 heures après (...) césarienne ».

Pour permettre un retour précoce à domicile, trois conditions de base doivent être respectées, décrites par l'HAS [1] :

- 1) « Le bilan de l'état de santé physique et psychologique de la mère et de son enfant et l'évaluation des conditions sociales sont satisfaisants (...) » ;
- 2) La mère a une compétence et une autonomie suffisantes pour l'allaitement, les soins au bébé et pour l'observation des signes d'alerte concernant elle-même ou son bébé ou bien ces compétences sont assurées avec le soutien à domicile ;
- 3) Le suivi est assuré à domicile par un ou des professionnels organisés et compétents pour le suivi médical, psychologique et social, pour l'accompagnement de l'allaitement et des soins de puériculture. Ils doivent pouvoir intervenir dans des délais et selon des modalités adaptés aux différentes difficultés possibles. »

1. L'HAD au Centre Hospitalier du Val d'Ariège (CHVA)

Créée le 15 mai 2006, l'HAD périnatale du CHVA est née des réflexions d'un réseau périnatal de proximité (Réseau Ariège Naissances), pour répondre à une forte demande de sorties précoces de maternité, qui dépasse les capacités d'accueil du secteur libéral et de la PMI de l'Ariège.

La mise en place de l'HAD s'est appuyée sur la circulaire du 4 février 2004 et les recommandations de l'HAS. Il s'agit d'une unité fonctionnelle périnatale dans le cadre de l'HAD généraliste du CHVA. Au préalable ont été créés une ligne téléphonique spécifique d'urgence, un dossier de soins et des protocoles et procédures

adaptés. Les conditions d'admission dans ce territoire de montagne dépendent surtout du domicile, qui doit être compris dans un rayon de 30 minutes de l'hôpital, et nécessite la présence du patient 24 heures sur 24, ainsi que la possibilité de joindre une tierce personne à tout moment. L'admission en HAD est autorisée après prescription médicale, rédaction du projet thérapeutique, et après accord du médecin traitant. La famille signe l'autorisation et un contrat de soins.

L'organisation de l'HAD après une sortie précoce de maternité repose sur une visite quotidienne par une sage-femme de l'hôpital, une permanence des soins 24 heures sur 24, une hospitalisation sans délai si nécessaire. Une visite est prévue à la fin de la 1^{re} semaine de vie chez le médecin traitant ou un pédiatre de l'hôpital, avec l'examen du 8^e jour. Une réunion hebdomadaire permet de coordonner les dossiers des enfants concernés. Après la sortie, le suivi est assuré par le médecin traitant ou la PMI.

Cette structure est étendue également à la pédiatrie (3 lits) et l'obstétrique (5 lits), avec 600 admissions par an au total. Elle implique 2,9 équivalents temps plein sage-femme (dont une sage-femme coordinatrice), 0,86 ETP puéricultrice, 0,4 ETP auxiliaires de puériculture / assistante sociale / psychologue (selon les besoins), et 0,2 ETP pédiatre et gynécologue.

2. Évaluation de l'HAD

Pour évaluer l'HAD en relais à une sortie précoce de maternité, nous avons évalué des critères de qualité de prise en charge du nouveau-né : le taux d'allaitement à 1 mois, le taux de réhospitalisation ou de consultation au cours du 1^{er} mois, le taux d'oubli d'examen du 8^e jour et de test de dépistage Guthrie, la satisfaction parentale vis-à-vis de la prise en charge. Entre janvier et mars 2008, une étude prospective, observationnelle, non randomisée, a comparé une population sortant précocement de maternité avec suivi en HAD (groupe A), versus prise en charge en suites de couches avec durée de séjour habituelle (groupe B). Ont été inclus à la sortie de maternité, tous les enfants nés au CHVA et sous allaitement maternel, en excluant les nouveau-nés de poids

* Auteur correspondant.
e-mail : aude.chanot@chi-val-ariège.fr

de naissance inférieur à 2500 g ou d'âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA), ceux nés de grossesse gémellaire, ceux ayant bénéficié d'un séjour en suites de couches prolongé (après J5 si naissance par voie basse, J7 si césarienne), ceux nourris au lait artificiel. Une analyse descriptive des données a été réalisée. Puis nous avons établi une analyse univariée comparant les sorties précoces en HAD aux séjours traditionnels en suites de couches, en prenant en compte l'allaitement à 1 mois comme variable d'intérêt principal. Les tests du Khi et de Fisher ont été appliqués.

3. Résultats

Durant la période d'étude ont eu lieu 313 accouchements, dont 21,4 % admissions en HAD. 77 nouveau-nés ont été inclus dans l'étude : 11 (14,3 %) sont sortis en HAD (groupe A) et 66 (85,7 %) ont été suivis en suites de couches (groupe B). Parmi les nouveau-nés sortis précocement, 4 (5,3 %) enfants sont sortis avant H24, 3 (4 %) entre H24 et H48, 4 (5,3 %) entre H48 et H72.

Une préparation à l'accouchement avait été suivie par 52,6% des femmes, 89,5% ont accouché par voie basse. Tous les enfants ont bénéficié de l'examen du 8^e jour et du test de Guthrie. Aucun enfant n'a été hospitalisé durant le 1^{er} mois de vie. Un décès a été constaté dans le groupe A, d'une infection respiratoire à 3 semaines de vie. Le nombre de consultations au cours du 1^{er} mois était équivalent dans les deux groupes : 45 (64,3 %) n'ont jamais consulté le 1^{er} mois, 14 (20 %) ont consulté une fois, 11 (15,7 %) ont consulté 2 fois ou plus ; les motifs étaient la surveillance du poids le plus souvent (45,8 %), ictère, troubles du transit, anomalie du cordon, hypothermie, conjonctivite, éruption. Les mères sortant avec leur nouveau-né précocement en HAD étaient le plus souvent multipares (81,8 % dans le groupe A versus 45,5 % dans le groupe B, $p = 0,046$) et avaient allaité antérieurement (81,8 % versus 45,5 %, $p = 0,013$).

Le taux d'allaitement maternel exclusif à 1 mois était équivalent dans les deux groupes : 59 nouveau-nés (84,3 %) sous allaitement exclusif, 7 (10 %) sous allaitement mixte.

La satisfaction parentale était bonne dans les deux groupes vis-à-vis de la disponibilité du personnel (100 % groupe A versus 98,3 % groupe B), le sentiment maternel d'être soutenu dans leur désir d'allaitement (90 % versus 91,7 %), les conseils donnés dans la mise en place de l'allaitement (80 % versus 78,3 %), des informations données pour le couchage du bébé (80 % versus 51,7 %), ou pour les soins du bébé (80 % versus 76,7 %). Il y avait une plus grande satisfaction parentale dans le groupe A vis-à-vis des informations données sur le tabagisme passif (60 % versus 10 %, $p = 0,002$), et sur le risque de syndrome de bébé secoué (70 % versus 13,3 %, $p = 0,001$).

4. Discussion

Nous avons souhaité réaliser une enquête de qualité sur la structure HAD mise en place ; les critères initialement retenus étaient donc, outre la satisfaction parentale et la durée d'allaitement maternel, le taux de réhospitalisation, le taux d'oubli de réalisation d'examen du 8^e jour et de test Guthrie. L'évaluation du taux d'allaitement maternel a été faite à 1 mois de vie, afin d'éliminer les possibles interruptions d'allaitement maternel pour raison personnelle ou professionnelle. Nous avons constaté que les femmes allaitantes et souhaitant sortir précocement de maternité sont majoritairement multipares et ont déjà allaité antérieurement. Le taux de

réussite de l'allaitement est équivalent entre les mères sortant précocement de maternité avec suivi en HAD et celles ne sortant pas précocement de maternité, ce qui semble indiquer que l'HAD est un relais de qualité. Notre étude ne montre pas de risque plus élevé pour les enfants sortant précocement de maternité avec une prise en charge en HAD : tous ont bénéficié de l'examen du 8^e jour, du test de dépistage Guthrie, et il n'y a pas de différence constatée en ce qui concerne le nombre de consultations du 1^{er} mois ; aucune hospitalisation n'a été constatée. Toutefois un décès a été noté dans ce groupe (groupe A) par infection respiratoire, qui n'était probablement pas « évitable » par un mode de prise en charge en suites de couches. Les familles sorties précocement de maternité avec suivi en HAD ont été globalement très satisfaites de l'accompagnement et des soins prodigués, et il apparaît dans notre étude qu'elles sont mieux informées et conseillées vis-à-vis de certains risques (tabagisme passif et syndrome du bébé secoué), probablement du fait d'une meilleure disponibilité du personnel lors des visites à domicile.

Une étude suédoise menée par Waldenström et al. [2] a noté que les femmes primipares ont une durée de séjour en suites de couches significativement supérieure ; cette équipe a également trouvé une corrélation avec l'expérience antérieure d'un allaitement maternel, les femmes sortant plus tôt si elles avaient une expérience positive. Nos résultats concordent avec ce travail. La même équipe n'a pas retrouvé de relation significative entre la durée de séjour en suites de couches et la durée de l'allaitement maternel ; elle ne notait pas d'association entre la durée du séjour et l'apparition d'incidents liés à l'allaitement (engorgement, mastite). Une autre étude suédoise menée par Svedulf et al. [3] a eu pour objectif de comparer la durée d'allaitement maternel à 2 et 4 mois entre 2 groupes de mères, sortant précocement ou plus tardivement (avant ou après 72 heures) : aucune différence n'a été constatée entre les 2 groupes, ce qui correspond aux résultats de notre travail. Ces femmes étaient suivies par des infirmières et par des sages-femmes après le retour à domicile. À l'inverse, une étude californienne de Heck et al. [4] a noté une relation entre une sortie précoce de maternité et un allaitement maternel de plus courte durée. En ce qui concerne la sécurité des soins, certains travaux ne notent pas de risque associé supplémentaire de réhospitalisation au cours du 1^{er} mois de vie [5], alors que le travail de Liu et al. [6] montre un risque accru de réhospitalisation au cours du 1^{er} mois de vie, si l'enfant sortait de maternité avant 30 heures de vie : les motifs étant un ictère, une déshydratation ou une infection.

5. Conclusion

La demande de sorties précoces de maternité est fréquente dans notre population et est encadrée par une HAD. L'évaluation de cette activité sur 3 mois montre une sécurité et une qualité d'encadrement équivalentes à l'hospitalisation classique. Il paraît important d'organiser un suivi de bonne qualité en cas de sortie précoce de maternité, l'HAD et la PMI semblant être les structures les plus adaptées à cette situation. L'évaluation de l'HAD du CHVA se poursuit actuellement dans le cadre d'une démarche qualité.

Références

1. HAS : Recommandations pour la pratique clinique. Sortie précoce après accouchement, conditions pour proposer un retour précoce à domicile. 2004.

2. Waldenström U, Aarts C. Duration of breastfeeding and breast-feeding problems in relation to length of postpartum stay: a longitudinal cohort study of a national Swedish sample. *Acta paediatr* 2004;93:669-76.
3. Svedulf CI, Bergbom Engberg IL, Berthold H, et al. A comparison of the incidence of breast feeding two and four months after delivery in mothers discharged within 72 hours and after 72 hours post delivery. *Midwifery* 1998;14:37-47.
4. Heck KE, Schoendorf KC, Chavez GF, et al. Does postpartum length of stay affect breastfeeding duration? A population-based study. *Birth* 2003;30:153-9.
5. Edmonson MB, Stoddard JJ, Owens LM. Hospital readmission with feeding-related problems after early postpartum discharge of normal newborns. *JAMA*,1997;278:2064-5.
6. Liu LL, Clemens CJ, Shay DK, et al. The safety of newborn early discharge. The Washington State experience. *JAMA* 1997;278:293-8.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Hospitalisation à domicile, Maternité, Sortie précoce, Nouveau-né

Sortie précoce de maternité des nouveau-nés bien portants : expérience Scandinave

Early discharge for healthy newborn infants.
The Scandinavian model

M. Vanpée^{*}, E. Rylander, H. Bergius, G. Marchini

Departments of Woman and Child Health, Karolinska Institutet, Neonatal Unit, Astrid Lindgren Children's Hospital – Karolinska University Hospital, 171 77 Stockholm, Suède

La sortie précoce après la naissance est organisée en Suède depuis une vingtaine d'années. La durée moyenne de séjour est passée de 6 à 2 jours après un accouchement par voie basse, et de 9 à 4 jours après une césarienne. À Stockholm, 66 % des nouveau-nés bénéficient d'une sortie précoce avec un taux de réhospitalisations durant la première semaine de 1,3 % (données 2003-2004). La sortie précoce n'est possible que dans le cadre de critères précis : absence d'antécédents de mort périnatale, d'infections maternelles, de contexte psychosocial à risque, de rupture prématurée des membranes de plus de 24 heures, de naissance prématurée, de géméllité, d'asphyxie (pH < 7 à 5 minutes). Un relais par la PMI et éventuellement par une hospitalisation à domicile est essentiel pour ce type de prise en charge.

When can we go home? The answer to this question is related to medical safety aspects and to the society and family social structures. Shorter hospital stays are dictated by the medical safety limitations and parental requests and catalyzed by the economical benefits for the society [1].

Substantial changes have taken place in the length of hospital stay for postpartum mothers and newborn infants in Sweden since the medical birth register started in 1973 [2]. The average length of stay has decreased for mothers with vaginal deliveries from 6 to 2 days and for mothers delivering by caesarean section from 9 to 4 days. The average percent of short hospital stays of 0-2 days for singleton vaginal deliveries has increased from 1.3 to 63.7% with some of the highest percents seen in Uppsala and Stockholm counties (80.5-73.2%) and the lowest percent in Halland county (35.1%). The discrepancy in short hospital stay is probably due to in part to economic allocations, local traditions and geographical limitations but also to the structure and organization of care. Uppsala has built up home care visits provided by midwives soon after discharge and in Stockholm there is a structured maternity/newborn open clinic with midwives and pediatricians available for the return visits.

At Karolinska University Hospital 24,000 newborns are delivered each year at 3 different hospital sites. The physical examination of the healthy newborn is performed routinely after 24 hours of

age and is not repeated if the infant is considered healthy and does not have any problems. If however there are any obstetrical or perinatal risk factors, the infant is examined already on the first day of life and a second examination is always repeated at least one time after 24 hours of age.

All infants discharged prior to 3 days of life return to the newborn clinic at the respective hospitals for a midwife visit. At that time the metabolic screening test is performed and the infant is weighed. If the discharge examination was completed prior to 24 hours of age, the pediatrician examines the newborn infant for a second physical examination. The midwife examines the postpartum and any breastfeeding issues are discussed during the visit. The infants and mothers are welcome for further visits at the newborn clinic if necessary up until 7 days postpartum.

Rehospitalization rates during the first 4 weeks of life after early discharge are reported to range from 0.6 to 5% in different international references. In the Stockholm Karolinska University Hospital site, 7803 deliveries were followed up by the maternal-infant follow-up clinic during an 18-month period from 2003-2004 [3]. The hospital is a tertiary level facility with 15 delivery beds and 36 postnatal beds. Early discharge prior to 3 days of life occurred in 66% of deliveries with the following break down by postnatal age: <24 hours– 11%, 24-48 hours– 31%, 48-72 hours– 24% and >72 hours (not early discharge)– 34%. Rehospitalization occurred in 1.3% of the early discharges within the first week of life with the major re-admission diagnosis being hyperbilirubinemia (78%), parental anxiety (9%) and feeding problems (5%). In 2/3 of the hyperbilirubinemia cases the family ethnicity was Asian, Black or Hispanic. Implemented strategies to decrease re-admission were 1) Improving communication with parents, 2) Identify risk factors/problems such as jaundice, feeding anxiety, 3) 3-day check up at follow up clinic, 4) Prompt feed back to health care professionals about re-admissions and 5) Continuous education for health care professionals about newborns.

Follow up material from 2006-2007 showed an increase in early discharge to 77% of deliveries and a decrease in re-admissions after early discharge from 3.2 infants/month to 2.3 infants/month. The negative finding however was 1 death due to Group B Streptococcus sepsis and one due to an undiagnosed congenital heart disease. To further sharpen safety for early discharges the following strategies were incorporated after this review: 1) Identify

^{*} Auteur correspondant.

e-mail : Mireille.Vanpee@karolinska.se, Mireille.Vanpee@ki.se

risk factors according to a new check list, 2) implement a vitality test for the baby—a healthy baby is vigorous, 3) Better identification of jaundice and cyanosis, 4) Improved jaundice control and 5) Rigid follow up at 3 days of life.

The early discharge checklist for the infants includes negation of the following items [4]:

- 1) Serious perinatal disease or death in previous deliveries
- 2) Pregnancy or delivery complications (diabetes, preeclampsia, hemorrhages, etc.)
- 3) Maternal infections or other diseases
- 4) Psychosocial risk factors (psychiatric diseases, drug abuse, single-singleton mothers, teenage pregnancies, home violence, etc)
- 5) Rupture of amniotic fluid > 24 hours
- 6) Preterm delivery < 37 weeks gestation
- 7) Duplex (or more) delivery
- 8) Asphyxia at delivery (Apgar < 7 at 5 minutes)
- 9) Language difficulties requiring an interpreter
- 10) Jaundice during the first day or positive DAT or risk factors for jaundice
- 11) Symptoms present (tachypnea, cyanosis, hypoglycemia, etc)

The following criteria must also be fulfilled:

- 1) Normal breathing frequency (< 60/minute)
- 2) Normal temperature (36.4-37-4°C)
- 3) Good sucking technique
- 4) First newborn examination completed
- 5) General information given to the parents.

Being able to foresee the infants at risk for jaundice and avoid their early discharge is the best way to prevent the main diagnosis for readmissions. An alternative to hospital readmission at that time is phototherapy in the home with the help of the Home Care Program from the Astrid Lindgren Children's Hospital in Stockholm [5]. This program provides extended care involving all pediatric infants with various needs that can be safely taken care of in the

home with the help of the parents. For the newborn infant, the program supervises phototherapy in the home as well as caring for early discharged infants from the neonatal units requiring gavage feedings, oxygen therapy or terminal care for complicated congenital anomalies. To be discharged early from the neonatal unit requires other specific safety net guidelines and the preparation for the parents to help them fulfill their responsibilities for the shared care of their infant.

In conclusion, early discharge from maternal/newborn wards has increased tremendously during the past decades due to parental request and economic demands on the health care providers. This has required sharper routines to identify potential risk infants and to make this practice a safe practice. A good network for early follow up is an essential requirement for early discharge to be safe and secure for the families. Another area for early hospital discharges includes the neonatal infants from the neonatal units with specific needs that can be met by home care teams.

References

1. Rylander E, Bergius H. Hemsjukvård för nyfödda barn. Chapter in "Det Nyfödda Barnet". Ed. Lagercrantz H och Norman M. Student Literature, Sweden. 2008.
2. Statistics–Health and Diseases 2008:5. The Swedish Medical Birth Register 1973-2006. The National Board of Health and Welfare. Center for Epidemiology. Official Statistics of Sweden. <http://www.socialstyrelsen.se>.
3. Kjellson K, Fonell-Högberg G, Theander J, Baarman I, et al. *Pediatr Res A*:2005.
4. Norman M. Early discharge–checklist for newborns. Karolinska University Hospital. 2007.
5. www.sabh.nu – Sjukhusansluten Avancerad Barnsjukvård i Hemmet vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, Sverige.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Réhospitalisation, Nouveau-né, Prématuré, Sortie précoce, Soins intensifs

Réhospitalisations précoces après sortie de Néonatalogie

Rehospitalization in the first month after discharge from the Neonatal Intensive Care Unit

V. Biran*, A. Gaudin, C. Farnoux, L. Maury, O. Baud, Y. Aujard

Service de Réanimation et Pédiatrie Néonatales, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert-Debré, 48, bd Sérurier, 75019 Paris, France

Le contraste entre la volonté d'une sortie « le plus précoce possible », en particulier pour les prématurés dont le séjour peut être supérieur à 2 mois, et les risques médicaux et psychologiques liés à cette sortie, est aggravé par le taux d'occupation trop élevé des services et la pénurie fréquente de l'hospitalisation à domicile. Le risque de réhospitalisation après sortie de néonatalogie des nouveau-nés de faible poids de naissance (PN < 2500 g) et plus particulièrement de très faible poids de naissance (PN < 1500 g) est lié à une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans cette population [1,2], mais surtout à l'immaturité insuffisante (contrôle respiratoire, déglutition, reflux gastro-œsophagien), aggravée par l'appréhension parentale. L'incidence des nouveau-nés réhospitalisés dans le mois suivant la sortie de néonatalogie n'est pas actuellement connue en France, les conditions de sortie de néonatalogie ne font l'objet d'aucune recommandation de collège de médecins ou d'organisme de santé, contrairement aux sorties précoces de maternité [3]. Il nous a donc paru important de faire le point actuel sur les causes de réhospitalisations précoces dans le mois qui suit la sortie de néonatalogie dans la région Ile-de-France (160 000 naissances par an) et d'identifier les causes évitables de réhospitalisation de façon à améliorer les conditions de sortie.

1. Méthodes

Une enquête prospective par questionnaire écrit adressé aux différentes unités de réanimation néonatale et de néonatalogie de type IIa, IIb et III de la région Ile-de-France a été faite en mars 2009. Les items à renseigner étaient les suivants : nombre d'enfants réhospitalisés dans le mois suivant la sortie de Néonatalogie, fiche individuelle pour chaque enfant sortant pour le service et les parents comportant des critères initiaux (âge gestationnel, poids de naissance, pathologie respiratoire, digestive, métabolique, infectieuse, neurologique, chirurgicale), des critères de sortie (âge post natal, poids, traitement, suivi HAD, PMI, médecin traitant, réseau périnatal), des critères de réhospitalisation (motif de réhospitalisation, traitement, durée du séjour, diagnostic retenu, poids, âge corrigé). Étaient également notés le nombre d'accouchements

dans l'établissement et d'admissions dans le centre périnatal par an et l'existence d'un protocole de préparation des nouveau-nés au retour à domicile. Les résultats de cette enquête seront présentés au congrès de la Société Française de Pédiatrie à Toulouse.

2. Discussion

La plupart des études évaluent le devenir et le risque de réhospitalisation des enfants nés avant 33 semaines d'aménorrhée (SA) et/ou de PN < 1500 g [1,2]. Les causes de réhospitalisation sont différentes selon l'âge gestationnel initial. Les nouveau-nés prématurés d'AG < 33 SA et/ou de PN < 1500 g ont un risque plus élevé de décompensations et d'infections respiratoires que ceux nés après SA.

En France, dans la cohorte EPIPAGE de 1997, parmi les 376 nouveau-nés prématurés nés avant 29 SA, 178 ont été réadmis au moins une fois (47,3 % ; 95 % CI : 42,3-52,4), 55 % pour des troubles respiratoires [1]. Le taux de réhospitalisation était plus élevé pour les enfants avec des antécédents de pathologie respiratoire chronique (OR : 2,2 ; 95 % CI : 1,3-3,7), dans le cas de retour à domicile entre août et octobre ou entre novembre et janvier, et avec une fratrie d'âge inférieure à 6 ans. Resch et al. montrent également que la population des 29-32 SA est à risque élevé de réhospitalisation pour infection respiratoire à VRS (10,5 % de réhospitalisations chez les 29-32 SA versus 2,3 % chez les 33-36 SA) ; un âge gestationnel faible, les grossesses multiples et les cardiopathies sont associés à une augmentation du risque de réhospitalisation [2].

Pour les nouveau-nés après 33 SA, les principales causes de réhospitalisation sont semblables à celles des nouveau-nés à terme : ictère, difficultés d'alimentation et/ou déshydratation [4-9]. Mais le taux de réhospitalisation est plus élevé chez les anciens prématurés comme le souligne une étude dans le Nord de l'Angleterre : 2,4 % de nouveau-nés d'AG > 40 SA ; 3,4 % parmi les 38-40 SA ; 6,3 % parmi les 35-37 SA [4]. L'étude rétrospective d'Escobar et al. aux USA a inclus 6054 nouveau-nés hospitalisés en unité de soins intensifs ; 165 (2,72 %) sont réhospitalisés dans les 14 jours suivant la sortie ; 41,2 % des réhospitalisations surviennent dans les 3 jours suivant la sortie, 29,7 % dans les 4 à 7 jours et 29,1 % pendant la 2^e semaine [5]. L'ictère (37,6 %) et les difficultés d'alimentation (15,8 %) sont les deux causes les plus fréquentes de réhospitalisation avec les infections virales (12,8 %), les pyélonéphrites (2,4 %),

* Auteur correspondant.
 e-mail : valerie.biran@gmail.com

et les apnées (5,5 %). La majorité des enfants réhospitalisés pour ictère (67,7 %) ont bénéficié d'un dosage de bilirubine avant la sortie (bilirubine libre 13,2 mg/dl (norme 5,2-20,3) ; la plupart (81 %) sont traités par photothérapie lors de la réhospitalisation ; aucune exsanguino-transfusion n'a été réalisée. Parmi les 25 enfants réhospitalisés pour difficultés d'alimentation, la médiane de perte de poids est de 2,9 % (0-16,7 %) ; 4 ont une perte de poids > 12 % et 76 % ont une natrémie normale. Il n'existe pas d'indicateur fiable pour prouver la compétence alimentaire de l'enfant le jour de la sortie. Des différences dans le statut socioéconomique des mères pourraient être associées aux variations du taux de réhospitalisation mais cette variable n'a pas pu être considérée dans cette étude.

Les facteurs prédictifs de risque de réhospitalisation chez les nouveau-nés de plus de 33 SA sont les garçons, les enfants ventilés plus de 6 jours, et ceux avec des malformations [5-8]. En revanche, les résultats sont contradictoires pour la durée de séjour en néonatalogie. Escobar et al. [5] retrouvent un taux élevé de réhospitalisations pour les nouveau-nés de 34-36 SA, Oddie et al. [6] rapportent qu'une sortie précoce réduit les réhospitalisations dans cette population. Ces différences peuvent être expliquées par les variations de prise en charge dans les différents hôpitaux.

3. Recommandations de sortie de néonatalogie

L'Académie Américaine de Pédiatrie a établi pour les professionnels de santé des recommandations récentes pour la sortie des nouveau-nés à haut risque selon 4 catégories : le nouveau-né prématuré, l'enfant nécessitant des soins techniques spécifiques (nutrition entérale, oxygénothérapie nasale, stomie...), l'enfant à risque psychosocial, l'accompagnement au décès d'un enfant à domicile (organisation des soins palliatifs) [10]. L'organisation de la sortie d'un nouveau-né doit débuter suffisamment tôt au cours de l'hospitalisation, elle doit impliquer les parents, le néonatalogiste, les infirmières du service et de l'hospitalisation à domicile, la psychologue et l'assistante sociale.

La décision de sortie d'un nouveau-né d'un service de néonatalogie est complexe, elle repose sur un équilibre entre sa sécurité et son bien-être dans sa famille. Le critère majeur de sortie est la stabilité physiologique de l'enfant (maturité cardiorespiratoire, autonomie alimentaire, thermorégulation). Les autres critères de sortie incluent la mise à jour du calendrier vaccinal, la recherche d'anomalies métaboliques (ictère en particulier), le traitement d'une anémie éventuelle, le dépistage auditif, l'examen ophtalmologique (chez les prématurés), l'évaluation neurodéveloppementale (suivi organisé par un néonatalogiste ou un neuropédiatre).

Elle doit également comporter un programme actif de participation et de préparation des parents pour les soins de puériculture

à domicile, les traitements à administrer en cas de fièvre, obstruction nasale, les conseils de couchage, de prévention des infections respiratoires hivernales et dans certains cas, les soins techniques de nutrition entérale, de stomie digestive, d'oxygénothérapie nasale. Le suivi de l'enfant est anticipé avant la sortie : nom du médecin libéral, consultations spécialisées selon la pathologie. Les offres de soins pour faciliter la transition sortie de l'hôpital-retour au domicile sont variées et à adapter selon la catégorie à risque de l'enfant, PMI, HAD ou médecins libéraux.

Ces recommandations permettraient d'aider à la décision de sortie de néonatalogie avec une certaine souplesse selon le jugement de l'équipe médicale et de diminuer les causes évitables de réhospitalisation précoce. Ces dernières sont un des paramètres essentiels de l'évolution de la qualité des soins dans un service. Des protocoles de sortie précoce, pour des nouveau-nés dont la maturité est encore imparfaite sont à développer, en encadrant ces sorties par une structure de prise en charge post hospitalisation et en développant une évaluation prospective.

Références

1. Lamarche-Vadel A, Blondel B, Truffert P, et al. Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks' gestation in the EPIPAGE cohort. *Acta Paediatr.* 2004;93:1270-1.
2. Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, et al. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29-36 weeks gestational age. *J Infect.* 2005;50:397-403.
3. ANAES. Sortie précoce après accouchement : conditions pour proposer un retour précoce à domicile. Texte des recommandations. Mai 2004, www.has-sante.fr.
4. Oddie SJ, Hammal D, Richmond S, et al. Early discharge and readmission to hospital in the first month of life in the Northern Region of the UK during 1998: a case cohort study. *Arch Dis Child.* 2005;90:119-24.
5. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN. Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics.* 1999;104:1-9.
6. Danielsen B, Castles AG, Damberg CL, et al. Newborn discharge timing and readmissions: California, 1992-1995. *Pediatrics.* 2000;106:31-9.
7. Powell PJ, Powell CV, Hollis S, et al. When will my baby go home? *Arch Dis Child.* 1992;67:1214-6.
8. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006;30:28-33.
9. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child.* 2005;90:125-31.
10. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. *Pediatrics.* 2008;122:1119-26.



Hospitalisation à domicile pour les nouveau-nés

Early discharge from neonatal units

N. Montjoux-Régis*, F. Raynal, V. Chourré, V. Jasinskij, R.-H. Narcisse, I. Glorieux, C. Alberge, C. Casper

Unité de néonatalogie, Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9, France

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Sortie précoce, Prématurité, Hospitalisation à domicile

Une unité d'hospitalisation à domicile (HAD) au sein de l'unité de néonatalogie existe au CHU de Toulouse depuis mai 2008. Cette nouvelle unité permet de prendre en charge à domicile des nouveau-nés dont l'état de santé ne justifie plus le maintien à temps complet dans l'unité de néonatalogie, mais qui nécessitent cependant des soins d'une qualité et technicité égales à ceux qu'ils recevaient au cours de leur séjour hospitalier.

Les objectifs de cette structure sont de raccourcir le temps de séparation des familles et des enfants et ainsi d'améliorer la relation précoce parents-enfants, de favoriser la mise en place de l'allaitement maternel avec transition alimentation sur sonde entérale – tétée au sein réalisée à domicile, de réduire le coût et la durée de l'hospitalisation et enfin de libérer des lits d'hospitalisation.

1. Conditions de sortie habituelles des unités de néonatalogie

La sortie à domicile d'un nouveau-né hospitalisé en néonatalogie est conditionnée par différents critères : la capacité parentale à accueillir un enfant fragile hospitalisé depuis sa naissance, une stabilité cardiorespiratoire et thermique, une prise pondérale régulière, un âge corrigé suffisant (36 semaines d'aménorrhée (SA) en moyenne) et une autonomie alimentaire [1,2]. Ce dernier paramètre peut être long à obtenir car la capacité de synchronisation entre la respiration, la succion et la déglutition n'est acquise que vers 34-35 SA, avec de grandes variations individuelles. De plus, l'allaitement au sein est particulièrement difficile à réussir dans le cadre d'une naissance prématurée. Des données françaises montrent que la sortie est en réalité effective vers 38-39 SA [3]. Les résultats de l'enquête EPIPAGE du Nord-Pas-de-Calais [4] montrent que l'âge de sortie est d'autant plus élevé que l'âge gestationnel de naissance est bas. La sortie avant 38 SA n'est possible que pour moins de la moitié des prématurés nés avant 33 SA sans complications néonatales [4]. L'âge de sortie est également augmenté chez les jumeaux [4].

Dans les pays scandinaves, les pratiques ont évolué vers une sortie plus précoce, encadrée par une HAD. La sortie à domicile est autorisée alors que l'autonomie alimentaire n'est pas acquise. Actuellement,

toutes les 15 unités de néonatalogie suédoises fonctionnent avec une HAD en néonatalogie. La sortie est possible en moyenne à 35 SA avec un poids moyen de 1875 g [5]. L'alimentation sur sonde entérale avec le relais progressif par tétées est poursuivie à domicile, accompagnée par une puéricultrice formée à la néonatalogie. L'hospitalisation à domicile se poursuit en moyenne durant 2 à 3 semaines. L'autonomie parentale est rapidement acquise, aucun incident notable n'est relevé. Des études américaines rapportent également que ce type de prise en charge est possible à domicile [6-10].

2. Hospitalisation à domicile en France encouragée

L'offre d'hospitalisation à domicile est aujourd'hui en pleine croissance. Les circulaires ministérielles DHOS/O n°2004-44 du 4 février 2004 et DHOS/O3 n°2006-506 du 1^{er} décembre 2006 relatives à l'HAD visent à développer des activités spécifiques en HAD, comme la prise en charge des nouveau-nés.

3. L'HAD pour les nouveau-nés au CHU de Toulouse : une prise en charge différente pour les prématurés

3.1. Les critères de prise en charge

Les enfants pris en charge en HAD sont des nouveau-nés prématurés en cours d'autonomisation alimentaire, des nouveau-nés sous traitement anti-infectieux par voie parentérale. Nous encadrons aussi la sortie de nouveau-nés à risque : enfants atteints de dysplasie broncho-pulmonaire avec oxygénothérapie, enfants hypotrophes ou prématurés modérés initialement hospitalisés en néonatalogie ou en maternité, enfants de petit poids ou ayant un traitement particulier et contexte social difficile.

À l'admission les enfants ont :

- un poids de 1700 g au minimum et un âge corrigé d'au moins une semaine pour les moins de 35 SA et d'au moins 3 jours pour les plus de 35 SA ;
- une stabilité thermique ;
- un état cardio-respiratoire stable depuis au minimum 72 heures sans traitement analeptique respiratoire depuis au moins une semaine ;

* Auteur correspondant.

e-mail : montjoux.n@chu-toulouse.fr.

– une alimentation entérale exclusive avec une période d'apprentissage des tétées au sein ou au biberon suffisante c'est-à-dire capacité de téter 5 ml deux fois par jour, avec une bonne synchronisation succion-déglutition.

Les parents donnent leur accord écrit, leurs capacités auront été jugées satisfaisantes et validées par l'équipe. Les caractéristiques du domicile doivent être compatibles avec une sortie précoce et le domicile situé dans un rayon de 30 km autour du CHU.

3.2. Le fonctionnement de l'unité

Un travail permettant une sortie à domicile est réalisé pendant l'hospitalisation initiale. Les parents de l'enfant doivent être au centre des soins de leur enfant dès l'entrée de l'enfant dans l'unité de néonatalogie. Ils doivent avoir appris à connaître les besoins de leur enfant et à y répondre. Ils doivent être capables de prendre en charge l'alimentation sur sonde très tôt durant l'hospitalisation en néonatalogie.

L'équipe d'HAD est sous la responsabilité du responsable de l'unité de néonatalogie et est composée :

– d'un médecin coordonnateur qui élabore le protocole de soins et valide l'admission en HAD. Il assure le contact avec le médecin ou le pédiatre qui prendra le relais en fin d'HAD ;

– d'un cadre infirmier et d'une équipe de puéricultrices expérimentées en néonatalogie, présentes tous les jours, assurant les visites à domicile, les contacts téléphoniques avec les familles, les soins techniques, les soins relationnels et éducatifs, le lien avec les équipes de protection maternelle et infantile ;

– d'une assistante sociale et d'une secrétaire.

Une permanence téléphonique est assurée 24 heures sur 24. En cas de nécessité, l'enfant est réhospitalisé dans l'unité de néonatalogie.

Cent vingt-trois enfants, d'âge gestationnel moyen de 34 SA, ont été admis de fin mai à fin décembre 2008. Les enfants étaient initialement hospitalisés en néonatalogie pour 94 (76 %) d'entre eux, 29 (24 %) étaient en maternité. Le taux d'occupation des lits a été supérieur à 100 %. Aucun échec en cours d'HAD n'a été enregistré. Une évaluation de cette nouvelle activité et une enquête de

satisfaction parentale sont en cours. Les résultats seront présentés en juin 2009.

L'ouverture d'une HAD à la suite d'une hospitalisation en néonatalogie permet de radicalement modifier la prise en charge des nouveau-nés. Le retour précoce peut se pratiquer dans des conditions de sécurité avec une HAD spécialisée.

Références

1. American Academy of Pediatrics, American college of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, ed 3. American Academy of Pediatrics, 1992 ; Elk Grove Village, IL.
2. Lequien P. Le retour à domicile de l'enfant de faible poids. In : XXVIII^e journées nationales de la société française de médecine périnatale. Paris: Arnette, 1998: 279-286.
3. Gold F, De Montgolfier-Aubron I, Baudon JJ. Conditions et modalités de sortie du nouveau-né prématuré. Arch Pédiatr 1999;6(suppl 2):258-60.
4. Truffert P, Pierrat V, Kacet N, et al. Le retour à domicile du grand prématuré. Données du Nord Pas de Calais (Epipage). Arch Pédiatr 1999;6(suppl 2):261-3.
5. Mai D, Borch K, Greisen G. Une expérience scandinave, Arch Pédiatr 1999;6(Suppl 2):267-8.
6. Raddish M, Merritt TA. Early discharge of premature infants. A critical analysis. Clin Perinatol 1998;25:499-520.
7. Garrec N, Patter R. Rôle de l'hospitalisation à domicile pédiatrique, J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004;33(1 Suppl):S104-7.
8. Collins C, Makrides M, McPhee A. Early discharge with home support of gavage feeding for stable preterm infants who have not established full oral feeds. Cochrane Database Syst Rev. 2003;4: CD003743.
9. Merritt TA, Pillers D, Prows SL. Early NICU discharge of very low birth weight infants: a critical review and analysis. Semin Neonatol 2003;8:95-115.
10. Gunn TR, Thompson JM, Jackson H, et al. Does early hospital discharge with home support of families with preterm infants affect breastfeeding success? A randomized trial. Acta Paediatr 2000;89:1358-63.



L'hépatite C chez l'enfant

Hepatitis C in children

S.-R. Martin

Service de Gastroentérologie, Hépatologie & Nutrition, CHU-Sainte-Justine, 3175 Côte Sainte-Catherine, Montréal, QC, H3C1C5, Canada

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Hépatites

Depuis la première description du virus de l'hépatite C (VHC) il y a maintenant 20 ans, nos connaissances accumulées sur l'épidémiologie, la transmission du virus, l'histoire naturelle et les dynamiques de la réponse virale au traitement nous ont permis d'optimiser progressivement les soins de l'adulte infecté. Les progrès chez l'enfant ont été plus lents, attribuables à une prévalence nettement inférieure à ce qu'on observe chez l'adulte, à la notion retenue d'une maladie à progression lente et par conséquent au faible nombre d'études pédiatriques à grande échelle permettant de développer des recommandations pour la pratique clinique. Récemment, plusieurs collaborations multicentriques ont permis de confirmer certaines observations antérieures, issues des publications de petites séries de cas.

1. Épidémiologie

La séroprévalence du VHC chez l'enfant varie selon la région ; en Europe et en Amérique du Nord, elle est estimée à 0,2-0,4 %. Avant 1992 (année de la disponibilité de tests sérologiques de troisième génération), la plupart des cas pédiatriques ont été transmis par voie transfusionnelle. Depuis cette époque, on observe non seulement une diminution de nouveaux cas, mais également que la plupart sont maintenant transmis de la mère au bébé (transmission verticale) et une petite proportion par utilisation de drogues intraveineuses ou intranasales. Là où le dépistage des donneurs du sang se fait par test d'acide nucléique, le risque résiduel de transmission par transfusion est maintenant < 1:4,5 000 000 (www.hema-quebec.qc.ca, circulaire HQ-07-036). Globalement, le risque de transmission verticale est approximativement 3-6 % (0-22 % selon l'étude). Ce risque augmente chez la mère co-infectée par le VIH à 15 % (5-36 %) probablement en raison d'une charge virale circulante plus élevée. Les données récentes du Réseau européen de l'hépatite C pédiatrique montrent un risque d'infection verticale 2 fois plus élevé chez les filles que chez les garçons et confirme l'absence d'une association avec le mode d'accouchement et l'allaitement maternel [1, 2].

2. Histoire naturelle

Compte tenu de la transmission passive des anticorps anti-VHC maternels, le diagnostic du nourrisson infecté nous oblige à attendre jusqu'à 18-24 mois, le temps nécessaire à leur disparition. Cette attente est rarement acceptable pour les parents bien que ce soit la méthode la moins chère et la moins agressive. La recherche de l'ARN du VHC permet de poser le diagnostic plus précocement. Une étude, encore du réseau européen, nous confirme qu'il faut effectuer le test d'ARN après l'âge d'un mois (sensibilité de 22 % avant 1 mois) et répéter le test, même s'il est négatif, après l'âge de 9 mois. Cette approche évite les faux positifs et faux négatifs qui sont rares, mais dont les conséquences sont trop importantes [3]. Il est reconnu qu'une élimination spontanée du virus est possible, mais le mode de transmission et l'âge de l'enfant peuvent modifier le taux final. Chez l'enfant infecté par transmission verticale, jusqu'à 24 % de résolution spontanée sont décrits avant l'âge de 2 ans, mais moins de 2,5 % après cet âge [1]. Le taux de résolution spontanée le plus haut (jusqu'à 45 %) est décrit chez les enfants ayant reçu une transfusion postnatale [4] ; les enfants infectés lors d'une transfusion reliée au traitement d'un cancer ont eu des taux de 10-15 % [5]. Il est possible donc qu'un état d'immunotolérance soit responsable d'un plus faible taux de résolution spontanée bien que d'autres facteurs tels que le génotype (génotype 3 > génotype 1) et la charge virale soient importants [2]. Typiquement, les enfants sont asymptomatiques et au moins la moitié a des aminotransférases normales. [2]. Une étude récente a montré une baisse de la qualité de vie liée à la santé chez les enfants « asymptomatiques » porteurs de VHC. Celle-ci était principalement vécue par les parents des enfants infectés tandis que les enfants eux-mêmes, sauf pour certains indices de fonctionnement physique non précisés, se percevaient comme des enfants en bonne santé [6]. Chez l'enfant, la maladie évolue plus lentement que chez les adultes [7]. Antérieurement, cette constatation a eu l'effet de minimiser la maladie pédiatrique qui était considérée plutôt bénigne. Il est possible par conséquent que le diagnostic fût sous-estimé et certainement peu de médecins avaient l'intérêt de poursuivre une thérapie antivirale chez l'enfant. Cependant, la fibrose de stade 2-4 de l'échelle Métavir a été retrouvée chez 83 % des enfants infectés âgés de plus de 10 ans, ce qui suggère que la maladie peut évoluer durant l'âge pédiatrique [8]. De plus, il y a maintenant plusieurs descriptions d'enfants dont la maladie

* Auteur correspondant.
e-mail : steven.martin@umontreal.ca

hépatique évoluait rapidement vers une cirrhose nécessitant même une transplantation hépatique [2, 5, 8]. Les facteurs viraux, la réponse immunitaire de l'hôte, les co-morbidités, particulièrement lors d'une thérapie anticancer, sont encore à étudier pour comprendre pourquoi 4-12 % des enfants infectés par le VHC de façon chronique développent une cirrhose à un âge moyen de 11 ans. Toutefois, ces observations nous obligent à surveiller l'enfant asymptomatique au moins annuellement, afin de détecter le plus tôt possible le développement d'une fibrose. L'examen physique, associé à une échographie abdominale, semble raisonnable initialement. La corrélation entre les aminotransférases et l'histologie n'étant pas très élevée, on peut aussi proposer une biopsie hépatique après 10 ans de maladie, ou plus tôt en présence de co-morbidités significatives, pour aider à prendre la décision d'une thérapie antivirale.

3. Traitement

La décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'enfant par interféron et ribavirine doit prendre en considération l'âge et le poids de l'enfant et sa capacité d'avaler les produits actuellement disponibles, la sévérité de la maladie, l'efficacité de la thérapie proposée, les effets secondaires connus et inconnus et la bonne adhérence thérapeutique. Il n'y a pas d'indication de traiter le jeune enfant (< 3 ans) car la maladie hépatique est d'habitude peu avancée, il existe une possibilité réelle de résolution spontanée et des effets secondaires neuro-développementaux de l'interféron qui sont possibles, mais pas bien étudiés, ne justifient pas le risque. La thérapie par l'interféron standard 3MU/m² 3 fois par semaine et ribavirine 12-15 mg/kg/jour × 48 semaines s'associe à une réponse virale soutenue (SVR) 6 mois post-thérapie de 40-60 % (36-56 % génotype 1 ; 84-100 % génotype 2/3) [9]. Les facteurs d'une réponse favorable sont une charge virale < 2 × 10⁶/ml et une bonne adhérence thérapeutique. La réponse ne dépend pas de la durée de l'infection, ni du niveau prétraitement des aminotransférases, ni du sexe de l'enfant. Des résultats similaires ont été rapportés avec interféron α 2b pegylé administré en sous-cutané à 1-1,5 mg/kg/semaine et un traitement raccourci de 24 semaines semble être suffisant pour les génotypes 2 et 3 [10, 11]. En pratique, l'enfant de plus de 10 ans sera capable d'avaler les comprimés et il aura le poids approprié (> 25-30 kg) pour prendre les capsules de ribavirine en multiples de 200 mg. Les jeunes adolescents sont d'habitude bien encadrés et l'adhérence thérapeutique est potentiellement meilleure à cet âge que plus tard. On peut commencer le traitement à la fin de l'année scolaire pour éviter des difficultés à l'école, quoique les enfants tolèrent bien la thérapie. Une légère baisse d'hémoglobine, des neutrophiles et des plaquettes est souvent observée, mais nécessite rarement une modification des médicaments. Une dysfonction thyroïdienne, rarement permanente, est observée chez 10-15 % des patients. Le seul effet secondaire qui survient plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte est une perte pondérale transitoire durant les deux premiers mois de traitement. Le concept bien établi chez l'adulte d'une réponse virale précoce (EVR), où on retrouve soit le VHC-ARN négatif soit une baisse > 2 logs de charge virale à 12 semaines de traitement,

semble avoir la même valeur prédictive négative chez l'enfant que chez l'adulte, permettant un arrêt de traitement [10, 11]. Parfois, les complications d'une cirrhose nécessitent une transplantation hépatique à un âge pédiatrique. Les résultats sont moins bons (55 % de survie du greffon à 5 ans), car le greffon se réinfecte toujours et les moyens de guérir le VHC post-transplantation demeurent assez limités [12]. Les résultats d'une ré-transplantation sont également assez sombres (33 % survie du greffon). Pour l'instant, ces enfants bénéficieront plus d'une identification précoce d'une maladie plus agressive et de la recherche de moyens permettant d'optimiser la réponse à la thérapie antivirale actuellement disponible et de nouveaux médicaments actuellement en évaluation chez les adultes.

Références

1. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:45-51.
2. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, and the Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Long-term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterol* 2008;134:1900-7.
3. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, et al. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006; 78:305-10.
4. Vogt M, Lang T, Frösner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341:866-70.
5. Castellino S, Lensing S, Riely C, et al. The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C cohort. *Blood* 2004;103: 2460-6.
6. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:226-30.
7. Casiraghi MA, de Paschale M, Romano L, et al. Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini-transfusions of blood given at birth. *Hepatology* 2004; 39: 90-6.
8. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: Is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 2003;98:660-3.
9. Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005;42:1010-8.
10. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013-8.
11. Jara P, Hierro L, de la Vega A, et al. Efficacy and safety of Peginterferon alpha-2b and Ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:142-8.
12. Barshes NR, Udell IW, Lee TC, et al. The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1119-23.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Hépatites, Zoonose

L'hépatite virale E

Viral hepatitis E

J.-M. Mansuy*, C. Mengelle, M. Miédougé, F. Abravanel, J. Izopet

Laboratoire de Virologie, Institut Fédératif de Biologie, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex, France

En 1983, enquêtant sur une épidémie d'hépatites non-A non-B au cœur de l'Asie Centrale et manquant de moyens de conservation des échantillons, M. Balayan, virologue moscovite, ingéra une suspension de selles d'un patient ictérique et attendit... Quelques semaines plus tard il déclara une hépatite aiguë et disposait alors d'un matériel choisi, en quantité non négligeable, pour analyses virologiques. Par immuno-microscopie électronique le virologue Russe et son équipe [1] mirent en évidence les particules virales de l'agent infectieux responsable qui allait devenir le virus de l'hépatite E (VHE). Quelques années plus tard, Reyes et al [2], en collaboration avec Balayan et al, clonèrent puis séquencèrent le génome viral. Ce virus sera dans les années suivantes reconnu comme l'agent responsable de la majeure partie des épidémies d'hépatites aiguës de transmission féco-orale dans les pays en voie de développement et comme un agent infectieux anthro-zoonotique.

1. Le virus : taxonomie, structure, variabilité

La classification de ce virus a été hésitante. Par analogie de morphologie il a d'abord fait partie de la famille des *Caliciviridae* puis a été placé en position taxonomique d'attente dans le groupe des virus à ARN positif (groupe IV de Baltimore). Aujourd'hui le VHE

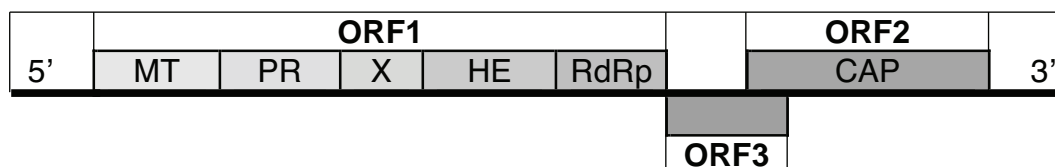
est le seul représentant du genre *Hepevirus* classé dans la famille des *Hepeviridae*.

Le VHE est un petit virus d'environ 30 nm, non enveloppé et de symétrie icosaédrique. Son génome est un ARN simple brin, non segmenté et de polarité positive.

L'ARN viral comporte trois phases ouvertes de lecture : ORF1, ORF2 et ORF3 (fig. 1). ORF1 correspond à des protéines non structurales d'activité enzymatique ; ORF2 correspond à la protéine structurale de capsidite et porte des épitopes majeurs de neutralisation ; ORF3 enfin, correspond à une petite phosphoprotéine qui aurait un rôle dans l'assemblage des particules virales.

Il n'existe pas actuellement de modèle efficace d'infection productive *in vitro*. Des études de transfection d'ARN viral sur des lignées hépatocytaires ont cependant pu être réalisées mettant en évidence l'expression et le rôle de protéines virales.

La variabilité génétique du VHE est l'une de ses caractéristiques majeures. Il existe ainsi 4 génotypes (fig. 2) permettant une classification des souches affectant les mammifères. Les virus de génotype 1 sont la principale cause des cas d'hépatite E sporadique ou épidémique dans les zones en voie de développement des continents asiatique, africain et sud américain. Les virus de génotype 2 ont été mis en évidence de façon plus anecdotique chez des malades au Mexique, au Tchad et au Nigeria. L'isolement de souches virales de génotype 1 chez l'animal demeure exceptionnelle [3] à la



MT : Méthyl Transférase
 PR : Protéase
 X : Domaine X
 HE : Hélicase
 RdRp : ARN polymérase ARN dépendante
 CAP : Capsidite

Figure 1. Représentation schématique de l'organisation génomique du VHE.

* Auteur correspondant.
 e-mail : mansuyjm@chu-toulouse.fr

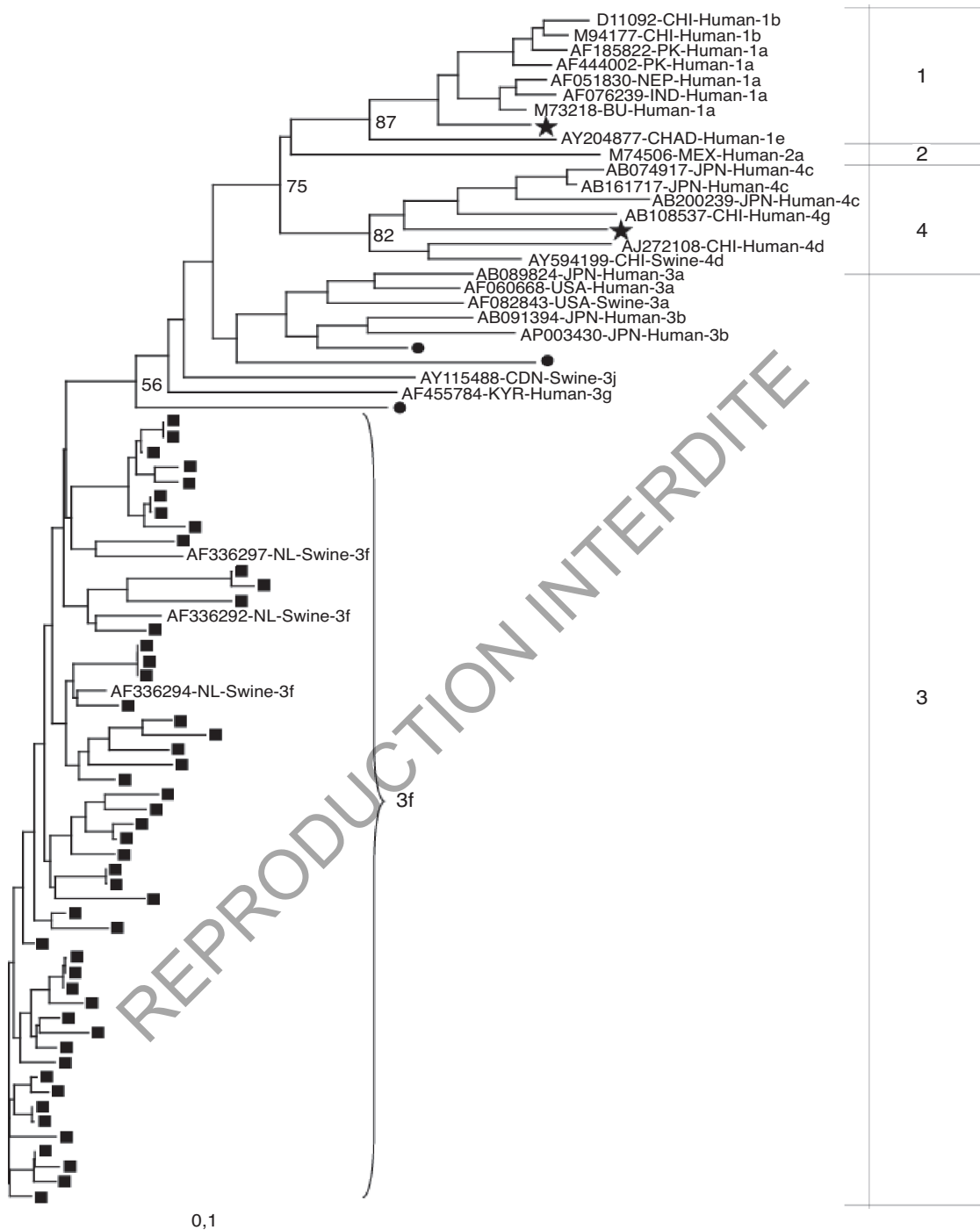


Figure 2. Arbre phylogénétique réalisé à partir de l'analyse de fragments de 189 nucléotides de la région ORF2.

Les chiffres arabes 1, 2, 3 et 4 représentent le génotype d'appartenance des isolats. Les souches autochtones isolées en Midi-Pyrénées sont représentées par un carré plein pour les sous-types 3f et par un rond plein pour les autres sous-types issus du génotype 3. Les souches représentées par une étoile pleine ont été isolées de patients ayant présenté une hépatite E d'importation (virus de génotype 1 et 4).

Les autres isolats sont issus de Genbank et sont représentés par leur numéro d'accèsion et leur origine géographique (NL: Netherlands, KYR: Kyrgyzstan, CDN: Canada, JPN: Japon, CHI: Chine, MEX: Mexique, BU: Birmanie, IND: Inde, NEP: Nepal, PK: Pakistan). L'origine humaine ou animale est indiquée ainsi que les génotypes et sous type d'appartenance des isolats.

différence des souches appartenant aux génotypes 3 et 4 qui sont fréquemment retrouvées chez certains animaux d'élevage (porcs essentiellement) et sauvages (sangliers, cerfs). La transmission après ingestion de viande crue ou insuffisamment cuite a ainsi été rapportée [4] et le virus a été mis en évidence dans des abats de porc. De même les déjections animales peuvent héberger des particules virales et ainsi devenir source de contaminations secondaires animale ou humaine.

Les virus de génotype 3 sont mis en évidence chez des patients présentant des hépatites aiguës autochtones dans les pays industrialisés et fréquemment dans les populations porcines d'élevage. Récemment le premier séquençage complet d'une souche virale de sous type 3f a été réalisé mettant en évidence des parentés génomiques avec des souches d'origine porcine [5]. Les virus de génotype 4 sont retrouvés dans les régions industrialisées d'Asie, sur le sous-continent indien et dans les populations porcines de ces zones.

Les outils de virologie moléculaire ont permis d'identifier des sous-types viraux par homologie nucléotidique. À ce jour, 5 sous-types sont répertoriés au sein du génotype 1 (1a à 1e), 2 au sein du génotype 2 (2a et 2b), 10 au sein du génotype 3 (3a à 3j) et 7 au sein du génotype 4 (4a à 4g).

2. Épidémiologie, modes de transmission

La présence isolée d'IgG spécifiques en dehors de tout contexte d'hépatopathie est le témoin d'un contact passé avec le VHE et permet d'apprécier sa circulation dans une population. La séroprévalence des IgG est différente en fonction des pays étudiés et peut varier à l'intérieur d'un pays en fonction des régions. Ainsi chez les donneurs de sang la séroprévalence des IgG variait de 3,5 % dans les pays de Loire à 16,6 % en Midi Pyrénées [6]. Dans cette dernière région, les cas autochtones sont rapportés régulièrement depuis quelques années [7].

Les études de séroprévalence chez l'enfant sont rares dans les pays industrialisés. Une séroprévalence des IgG de 4,6 % a été récemment rapportée dans une étude espagnole [8] suggérant un contact passé avec le VHE.

Le principal mode de transmission du VHE est de type féco-oral. Le virus est véhiculé par l'eau dont la contamination fécale est à l'origine des épidémies. Ces épidémies surviennent dans les régions endémiques quand les mesures collectives d'hygiène sont déficientes. De telles situations se rencontrent par exemple lors de la saison des moussons en Asie du Sud Est ou lors de confinement important d'un grand nombre de personnes dans un espace réduit comme on peut l'observer dans des camps de réfugiés. Dans les cas épidémiques, l'ensemble de la population est concerné alors que les cas sporadiques survenant en zone endémique concernent préférentiellement l'enfant et l'adulte jeune.

Dans les pays industrialisés, l'hépatite E a longtemps été considérée comme une pathologie d'importation. Les données récentes remettent en cause cette notion et des cas autochtones sont décrits dans de nombreux pays européens, sur le continent nord américain et au Japon [9]. Dans ces zones développées l'origine de la contamination est discutée. Elle pourrait être multifactorielle, alimentaire et hydrique. À la différence de l'hépatite A, les cas secondaires sont rares et les cas familiaux correspondent plutôt à une contamination commune.

Il existe d'autres modes de transmission du VHE. La transmission parentérale, donc transfusionnelle s'explique par l'existence d'une virémie précédant l'apparition de la symptomatologie. Il existe

une transmission verticale du VHE classiquement gravissime. Cependant des travaux récents remettent en cause cette gravité spécifique chez la femme enceinte au dernier trimestre.

3. Clinique : pathogenèse, présentation clinique

Après contamination par voie entérale, l'incubation moyenne est de 40 jours (15-60). Le virus se répliquerait initialement dans un site intestinal puis gagnerait le foie par voie portale. Sa réplication continue alors dans les hépatocytes et probablement dans les cellules épithéliales biliaires. Les virus néoformés sont ensuite éliminés par la bile puis les selles. L'excrétion fécale du VHE débute environ 2 semaines après le contagage et peut persister 4 semaines. De manière identique, la virémie est détectable avant l'apparition de l'ictère mais se négative avant la disparition de l'excrétion fécale.

L'apparition des anticorps spécifiques IgM précède de peu l'émergence de la symptomatologie ; ces anticorps demeureront détectables pendant 3 à 6 mois. L'apparition des anticorps spécifiques IgG est retardée de quelques jours par rapport à celle des IgM ; ils persisteront plusieurs années.

La présentation clinique de l'infection par le VHE est très variable. L'hépatite peut ne présenter aucune traduction clinique ou revêtir une forme aiguë voire fulminante. Les manifestations cliniques associées à l'hépatite E sont aspécifiques et similaires à celles témoins d'une autre hépatite d'origine virale. Classiquement l'ictère est précédé d'une phase pré ictérique de quelques jours marquée par une « symptomatologie digestive » à type de douleurs épigastriques, de nausées et vomissements. L'ictère, fébrile dans 1 cas sur 2, apparaît brutalement, parfois accompagné d'un cortège d'autres symptômes. Il demeure franc une à deux semaines puis régresse intégralement en moins d'un mois.

Chez le sujet immunodéprimé greffé d'organe(s), des formes prolongées et chroniques ont été décrites [10], de même que l'évolution cirrhotique de l'hépatite.

4. Diagnostic biologique (fig. 3)

La nécrose hépatocytaire se traduit par une élévation des titres des transaminases, et des valeurs supérieures à 1000 fois la normale ne sont pas rares. Les taux de gamma glutamyl amino transférases et phosphatases alcalines sont également augmentés. Une note cholestatique peut parfois être mise en évidence. Ces marqueurs biochimiques ne présentent aucune spécificité.

Le diagnostic virologique de l'hépatite E se réalise idéalement par la mise en évidence de l'ARN viral dans le sang et/ou les selles par des techniques de virologie moléculaire. En l'absence de cette possibilité la présence d'IgM dans un contexte d'hépatopathie aiguë oriente vers le diagnostic. Un diagnostic rétrospectif peut être réalisé devant une séroconversion des IgG.

5. Traitement, prévention

Le traitement de l'hépatite E est symptomatique. Dans les formes fulminantes, une prise en charge spécialisée est indispensable afin d'évaluer le bénéfice d'une greffe hépatique.

En zone endémo-épidémique, la prévention de la contamination virale repose essentiellement sur le contrôle des eaux de boisson et la consommation d'aliments cuits.

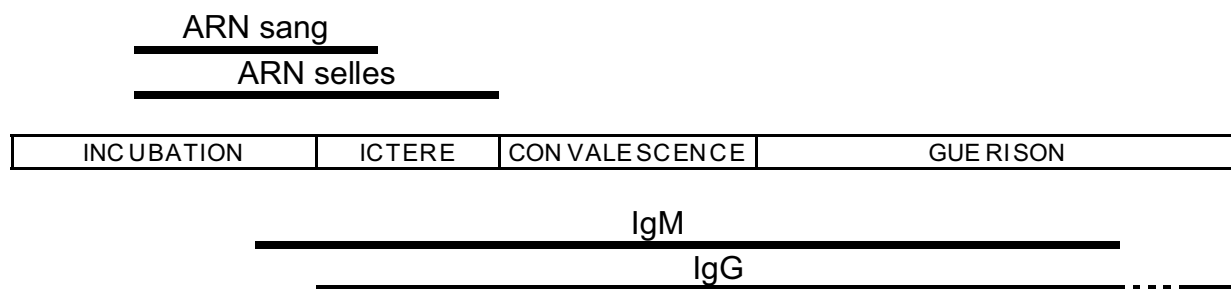


Figure 3. Évolution des marqueurs virologiques directs et indirects en fonction de l'évolution de la pathologie.

Il n'existe pas actuellement de prophylaxie vaccinale disponible mais un vaccin recombinant élaboré à partir d'antigène de capsid e a été évalué au Népal lors d'un essai de phase 2. Devant des résultats favorables, des essais de phase 3 sont en cours.

6. Conclusion

Connu pour être responsable de larges épidémies en zones endémiques, le virus de l'hépatite E émerge dans les pays industrialisés en revêtant d'autres traits épidémiologiques. Les données d'épidémiologie moléculaire permettront de mieux cerner dans les pays industrialisés les modes de transmission de cet agent anthropo-zoonotique.

Références

- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
- Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990;247:1335-9.
- Caron M, Enouf V, Than SC, et al. Identification of genotype 1 hepatitis E virus in samples from Swine in Cambodia. *J Clin Microbiol* 2006;44:3440-2.
- Tamada Y, Yano K, Yatsushashi H, et al. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 2004;40:869-70.
- Legrand-Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, et al. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerg Infect Dis* 2009;15:110-4.
- Mansuy JM, Legrand-Abravanel F, Calot JP, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France. *J Med Virol* 2008;80:289-93.
- Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol* 2009;44:74-7.
- Buti M, Plans P, Dominguez A, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in children in the northeast of Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:732-4.
- Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008;8:698-709.
- Kamar N, Selvaraj J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811-7.



Ventilation non invasive (1)

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Ventilation non invasive,
 Détresse respiratoire aiguë, CPAP,
 Réanimation pédiatrique

Intérêts, indications et techniques de la ventilation non invasive (VNI) en pédiatrie

Noninvasive ventilation: interest and practical aspects in pediatric practice

S. Essouri*, P. Durand, L. Chevret, L. Balu, B. Fauroux, D. Devictor

Service de Réanimation Pédiatrique Polyvalente, CHU Kremlin-Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

Depuis les années 1980, les effets secondaires de la ventilation mécanique invasive sont mieux connus contribuant à l'essor important de la ventilation non invasive (VNI) depuis les années 1990. Un large chemin a été parcouru ces dernières années dans le domaine de la VNI en particulier grâce à la recherche clinique permettant une évaluation rigoureuse des techniques appliquées.

La pédiatrie est un domaine dans lequel il existe de nombreuses indications, aussi bien dans des situations d'insuffisance respiratoire chronique, que plus récemment pour les défaillances respiratoires aiguës. Cependant, la VNI reste sous-utilisée en pédiatrie car, d'une part c'est une technique difficile à appliquer chez l'enfant et le nourrisson du fait des limites techniques (interfaces, ventilateurs) et d'autre part la recherche clinique est particulièrement difficile dans cette tranche d'âge.

Seulement quelques études physiologiques ont été réalisées chez l'enfant et ont démontré l'intérêt de la VNI dans certaines pathologies respiratoires chroniques pédiatriques responsables d'une hypoventilation alvéolaire telles que les maladies neuromusculaires et la mucoviscidose. La pauvreté de la littérature pédiatrique concernant l'utilisation de la VNI dans les situations de défaillance respiratoire aiguë contraste avec l'intérêt de plus en plus marqué des réanimateurs pédiatriques pour cette nouvelle technique d'assistance ventilatoire. Il faudra attendre la seconde moitié des années 1990 pour voir les premières publications pédiatriques de Padman et Fortenberry qui montrent l'amélioration des échanges gazeux et la diminution de la fréquence respiratoire chez des enfants présentant une défaillance respiratoire aiguë [1]. Suite à ces 2 travaux, on verra apparaître des expériences de la VNI dans l'asthme aigu grave de l'enfant, les détresses respiratoires aiguës post-opératoires [2-4]. Ces travaux montrent la faisabilité et l'innocuité de cette technique au sein d'une structure de réanimation polyvalente et précisent les indications potentielles de cette solution alternative à la ventilation endotrachéale invasive [5]. L'expérience clinique semble maintenant clairement établie mais aucune donnée physiologique sur les détresses respiratoires

aiguës n'est disponible. Un important travail physiologique reste à faire pour définir les modalités de la VNI : indications, modes ventilatoires, types d'interfaces, modalités de surveillance.

En situation aiguë, les particularités physiologiques du jeune enfant prédisposent ces patients à la survenue précoce de troubles de ventilation et à l'augmentation des résistances intrapulmonaires. Ces perturbations augmentent la charge imposée au système respiratoire et contribuent à la défaillance respiratoire aiguë très fréquente dans cette population. Le but principal de l'aide inspiratoire (AI) est de fournir au muscle respiratoire un support permettant, de manière synchronisée avec le patient, de réduire son travail respiratoire. Le but de ce mode n'est pas principalement d'améliorer les échanges gazeux sur l'oxygénation mais l'AI permet dans de nombreux cas la correction des acidoses hypercapniques chez les patients présentant une défaillance de la fonction musculaire. La réduction du travail respiratoire est proportionnelle au niveau d'AI. Ceci a été démontré par la mesure de plusieurs index tels que les courbes pression-temps, la mesure de la pression transdiaphragmatique ou de l'électromyogramme du diaphragme. Cliniquement, la réduction du travail respiratoire s'accompagne d'une diminution de la fréquence respiratoire et d'une réduction de l'activité des muscles respiratoires accessoires. Le niveau d'AI permettant de diminuer de manière optimale le travail respiratoire est variable d'un patient à l'autre.

Après une première conférence de consensus international sur la VNI chez l'adulte en 2000, une nouvelle conférence de consensus a été réalisée en octobre 2006 en incluant la pédiatrie [6]. La première question était la suivante : « Quels patients relèvent ou ne relèvent pas de la VNI ? ». Les contre-indications exprimées pour les adultes sont tout à fait valables et applicables à la pédiatrie. En ce qui concerne les indications, malheureusement on s'aperçoit rapidement du manque de données disponibles en pédiatrie et donc du nombre très limité d'indications validées. Ainsi, dans le cadre « intérêt certain, il faut faire (G1+) » il n'y a aucune indication pédiatrique. Pour le cadre « intérêt non établi de façon certaine, il faut probablement faire (G2+) » la VNI apparaît pour les laryngotrachéomalacies et les formes apnéisantes de la bronchiolite aiguë (sur quelles données ?). Et enfin, dans « situation sans cotation possible » on retrouve la bronchiolite aiguë du nourrisson.

* Auteur correspondant.
 e-mail : sandrine.essouri@bct.aphp.fr

Il existe donc un manque crucial d'information concernant l'utilisation de la VNI dans les situations de détresse respiratoire aiguë de l'enfant. La réalisation d'études méthodologiquement acceptables avec des groupes de malades homogènes est extrêmement difficile en pédiatrie en raison du nombre relativement faible de patients concernés. La physiologie permettra peut-être de répondre aux questions fondamentales exprimées par la conférence de consensus. Par ailleurs, ces études physiologiques pourront peut-être palier au fait que nos cohortes sont de petites tailles et donc qu'il est difficile de démontrer un bénéfice sur ces petits effectifs hétérogènes.

Un premier travail physiologique prospectif réalisé sur 12 patients démontre que la VNI est bénéfique dans les détresses respiratoires aiguës hypercapniques de l'enfant [7]. Certes il s'agit de petits effectifs, mais on montre que dans les situations telles que les pneumopathies, le syndrome thoracique aigu de l'enfant drépanocytaire, les détresses respiratoires post-opératoires et l'asthme aigu grave, la VNI réduit le travail respiratoire et améliore la ventilation alvéolaire. Ces données confirment le bénéfice physiologique du mode VS-AI + PEEP sur la diminution du travail respiratoire. De plus, les niveaux de pression utilisés démontrant leur efficacité sont comparables aux niveaux habituellement utilisés par les différentes équipes pédiatriques.

Le réglage optimal des paramètres de ventilation est un élément essentiel en pédiatrie compte tenu des petits volumes et de la fréquence respiratoire élevée. En pratique quotidienne, les paramètres de ventilation sont réglés sur des signes cliniques, la fréquence respiratoire et les signes de rétraction. Ce travail montre que ces signes cliniques permettent un réglage adapté de la ventilation comme le montre l'absence de différence significative du travail respiratoire entre le réglage clinique et le réglage physiologique comme préalablement démontré chez les enfants ayant une mucoviscidose sévère. On peut donc conclure, d'une part que la VNI permet, dans les détresses respiratoires aiguës hypercapniques de l'enfant, une diminution du travail respiratoire ce qui se traduit par une amélioration de la ventilation alvéolaire et des échanges gazeux ; et d'autre part que les réglages effectués par les praticiens sur les signes cliniques sont adaptés.

L'expérience de la VNI dans la bronchiolite, et plus précisément de la PPC, n'est pas récente car 2 études rapportent un succès de la PPC en 1981 et 1993 avec une diminution significative de la fréquence respiratoire et une amélioration des échanges gazeux. Plusieurs équipes européennes ont commencé à utiliser la PPC comme une solution alternative à la ventilation trachéale après la commercialisation d'une interface adaptée à ces petits nourrissons (canule bi-nasale) [7]. Toutes ces équipes montrent une amélioration significative des échanges gazeux et des signes cliniques de détresse respiratoire sous PPC. L'utilisation de la PPC a totalement modifié l'évolution des bronchiolites sévères et l'évolution du nombre d'enfants ventilés de manière invasive et non invasive s'est inversée au cours des 4 dernières années [8]. L'utilisation de la PPC non invasive est associée à une diminution significative de la durée du support ventilatoire (3 jours versus 6 jours) et à une diminution significative de la durée de séjour en réanimation (6 jours versus 9 jours) [9].

Ces données sont certes intéressantes mais ne fournissent pas d'éléments de preuve suffisants pour affirmer une réelle efficacité de la PPC dans la bronchiolite. Là encore, un apport physiologique pourrait palier en partie aux limites méthodologiques et éthiques spécifiques à la pédiatrie. Ainsi Cambonie et al. ont montré que la PPC permet une diminution significative du travail respiratoire évalué par le produit pression/temps oesophagien et une amélioration parallèle des échanges gazeux dans la bronchiolite sévère [10]. L'association des études cliniques et physiologiques est un élément important pour la validation de cette technique dans les bronchiolites sévères.

En conclusion, la VNI a un réel avenir en pédiatrie pour un certain nombre de pathologies. Le manque de données se comble progressivement grâce aux efforts de différentes équipes impliquées dans la ventilation non invasive de l'enfant. Il reste encore beaucoup à faire dans les années à venir afin de valider les indications et techniques.

Références

1. Padman R, Lawless ST, Kettrick RG. Noninvasive ventilation via bilevel positive airway pressure support in pediatric practice. *Crit Care Med* 1998;26:169-73.
2. Akingbola OA, Simakajornboon N, Hadley Jr EF, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in pediatric status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:181-4.
3. Chin K, Uemoto S, Takahashi K, et al. Noninvasive ventilation for pediatric patients including those under 1-year-old undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:188-95.
4. Essouri S, Chevret L, Durand P, et al. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:329-34.
5. Ventilation non-invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu). 3^e conférence de consensus commune organisée conjointement par la SFAR, la SPLF et la SRLF. 12 octobre 2006, Institut Montsouris, Paris. <http://www.sfm.org/fr/formation/consensus>.
6. Essouri S, Durand P, Chevret C, et al. Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intensive Care Med* 2008; 34:2248--55.
7. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, et al. Non-invasive ventilation in infants with severe infection presumably due to respiratory syncytial virus: feasibility and failure criteria. *Arch Pediatr* 2006; 13,1404-9.
8. Thia L, McKenzie S, Blyth T, et al. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.* 2008;93:45-7.
9. Larrar S, Essouri S, Durand P, et al. Place de la ventilation non invasive dans la prise en charge des broncho-alvéolites sévères. *Arch Pediatr* 2006;13:1397-403.
10. Cambonie G, Milesi C, Jaber S, et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008;34:1865-72.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Bronchiolite, Ventilation non invasive, Transport médicalisé

Ventilation non invasive et bronchiolites : pratique en pré-hospitalier

Non invasive ventilation and bronchiolitis: out-of-hospital practice

N. Lodé*, M. Bacher, N. Pinto Da Costa, I. Maury

SMUR Pédiatrique de l'hôpital Robert-Debré, APHP. 48, boulevard Serrurier, 75935 Paris cedex 19, France

La prise en charge pré-hospitalière des nourrissons atteints de bronchiolite sévère a longtemps reposé sur l'intubation et l'assistance respiratoire. De nombreuses publications ont montré l'efficacité de la ventilation non invasive (VNI) dans cette pathologie [1-4].

Au SMUR Pédiatrique Robert Debré nous utilisons depuis longtemps la CPAP nasale (sonde Vygon™ uni narinaire) en salle de naissance et avons recours à la VNI avec masque chez des enfants plus grands en décompensation aiguë d'insuffisance respiratoire chronique (maladie neuro-musculaire, mucoviscidose).

Depuis 2005, avec la commercialisation de nouvelles interfaces, nous pratiquons la VNI de première intention dans les bronchiolites sévères. Il nous a paru intéressant de rapporter ici notre expérience.

1. Matériels et méthodes

Nous avons repris les dossiers de nourrissons dont le diagnostic initial était celui de bronchiolite entre le 01.01.2005 et le 30.09.2008. Ont été recueillis le lieu d'intervention (domicile, urgence ou secondaire), l'état clinique initial et son évolution appréciant les signes de lutte, les fréquences respiratoire et cardiaque, l'état de conscience, l'évolution de la SpO₂ et de la mesure transcutanée de PCO₂. Ont été relevées notre prise en charge : oxygénothérapie, VNI et le type d'interface, intubation, les modifications éventuelles dans le service d'accueil, les complications, la durée de ventilation et d'hospitalisation en réanimation.

Depuis le 01.10.2008 nous menons une enquête prospective comportant outre les critères retenus dans l'étude rétrospective une évaluation de la détresse respiratoire par le score mWCAS (appréciant l'importance de la cyanose, la mise en jeu des muscles accessoires, la perception du murmure vésiculaire, le wheezing, l'état de conscience, le rapport SpO₂/FIO₂) et le confort. Les résultats seront communiqués lors du congrès de la Société Française de Pédiatrie.

2. Protocole de soins

Les indications de VNI étaient : tachypnée supérieure à 60/min, signes de rétraction marqués, hypoxémie sévère imposant une oxygénothérapie supérieure à 2 l/min pour maintenir une SpO₂ ≥ 94 % ainsi qu'apnées à répétition.

L'enfant était installé sous O₂, demi assis à 30-45° dans un matelas à dépression. On choisissait l'interface la mieux adaptée au calibre et à l'écartement des narines pour les canules binasales siliconées Fisher & Paykel™, reliée par une pièce intermédiaire au ventilateur Babylog 8000™ (Dräger) dont sont équipés les chariots de transport du SMUR pédiatrique. Une protection cutanée des points d'appui était réalisée par application d'un hydrocolloïde : Duoderm® ou Lumiderm®. Un bonnet ou un harnais pour les enfants pesant plus de 3,5 kg était ensuite installé. Dans la majorité des cas le Babylog était en mode N.CPAP avec une PEP entre 4 et 6 cm H₂O. Trois fois un mode ventilation assistée intermittente a été appliqué.

Pour deux enfants de plus de 6 kg, nous avons utilisé un masque Resmed™ ou Respironics™ relié à un respirateur Elisée 350™ (Resmed™) en mode VNI. La pose d'une sonde gastrique était systématique pour permettre une vidange gastrique et éviter le ballonnement abdominal lié à l'insufflation d'air dans l'estomac.

Parallèlement à une surveillance clinique attentive, le monitoring multiparamétrique comprenait : fréquence respiratoire et fréquence cardiaque avec tracé sur scope, tension artérielle oscillométrique, saturation pulsée en oxygène (Masimo SET™), relevé transcutané de la capnie (MicroGas 7650-500™ Linde Medical Sensors ou Tosca™-Radiometer).

De cette surveillance découlaient les critères d'efficacité ou non de la technique conduisant à modifier les paramètres ou à changer de stratégie et intuber l'enfant.

Les objectifs en transport étaient : l'amélioration du rapport SpO₂/FIO₂, la diminution de la tachypnée, la diminution des signes de lutte, la tendance à la normalisation de la fréquence cardiaque, l'amélioration du confort et la diminution de la capnie.

Les critères d'échec qui nous ont fait recourir à l'intubation étaient : l'aggravation de la détresse respiratoire, les pauses (épuisement), une hypoxie persistante jugée sur la SpO₂, l'apparition d'une instabilité hémodynamique, d'épisodes de bradycardie, l'augmentation de la TcPCO₂, l'apparition ou l'aggravation de troubles de la conscience, témoin d'un échec de VNI et pouvant précéder un arrêt respiratoire.

* Auteur correspondant.
 e-mail : noella.lode@rdb.aphp.fr

3. Résultats de l'enquête rétrospective

Du 01.01.2005 au 31.10.2008, le diagnostic de bronchiolite a été retenu 160 fois. Il s'agissait de 95 interventions primaires au domicile, 22 interventions aux urgences, 38 interventions secondaires dans un service de pédiatrie et 5 transferts pour assistance respiratoire extra-corporelle (AREC ou ECMO). Quatre-vingt-six enfants (âge moyen 5,6 mois, poids moyen 6,6 kg) ont été transportés sous O₂ ± associé à des aérosols de β-2. Ils sont restés hospitalisés 2,9 jours en moyenne.

Vingt enfants (âge moyen 2,4 mois, poids moyen 4,3 kg) ont été transportés sous VNI : 18 interfaces Fisher & Paykel pour un âge moyen d'un mois et demi et 2 masques pour des enfants de 11 mois. Dans 60% des cas la VNI a été initiée par le SMUR. Nous avons eu 6 échecs de VNI (30 %). Un enfant a été intubé par l'équipe du SMUR et les 5 autres dans l'heure suivant l'admission. Les enfants sous VNI avec succès ont bénéficié de cette technique 3,2 jours en moyenne. Vingt-quatre nourrissons ont été intubés (âge moyen 2,47 mois, poids moyen 4,2 kg sans différence significative avec le groupe VNI) : 60% des sondes d'intubation ont été posées par le service d'origine et 40% par le SMUR. Le temps moyen de ventilation a été de 9,4 jours.

Vingt enfants étaient anciens prématurés. Huit d'entre eux ont été transportés sous VNI et 12 ventilés.

4. Discussion

Cette étude a montré la faisabilité de la VNI en SMUR chez les nourrissons atteints de bronchiolite avec des limites pratiques en particulier lors des interventions primaires.

En primaire, nous prenons en compte le temps d'arrivée aux urgences de l'hôpital pédiatrique de secteur. Il nous arrivait de tolérer une oxygénothérapie supérieure à 2 l/min en l'absence de signes d'épuisement pour un trajet court. Quand l'état de l'enfant le permettait la VNI était instituée pour des raisons de commodités dans l'Unité Mobile Hospitalière (UMH). Au domicile, l'installation n'est pas aisée ; le respirateur est encastré dans le chariot, nécessite électricité, air et oxygène. Pour les plus grands nous pouvons monter au domicile un Elisée 350™ et le kit masque. Pour les petits, les équipes doivent être motivées pour les descendre sous O₂ à haute concentration, installer la VNI, prolonger la prise en charge et prendre le risque d'intuber pendant le transport. Il faut déjà bien maîtriser la technique, bien évaluer les patients. C'est pourquoi il est plus facile d'initier la VNI aux urgences ou en secondaire. Néanmoins, au fur et à mesure de l'habitude des équipes, comme l'a également rapporté Champion et al. [5], la pratique de la VNI en primaire augmente.

En cas de contre-indications : défaut de vigilance glottique et fausses routes, inefficacité de la toux, coma, instabilité hémodynamique, épuisement et bradycardie hypoxique, le patient est intubé au domicile et les étages descendus en ventilant au ballon sur sonde d'intubation.

Seulement un quart des 160 nourrissons transportés nécessite une assistance respiratoire : ceci est expliqué par notre taux élevé d'interventions primaires (34 %). Parmi les 44 assistances, le nombre de VNI est inférieur au nombre de ventilation mécanique, 20 versus 24, mais si on exclut les transferts pour AREC, l'indication de VNI croît avec les années.

Dans tous les cas la phase d'installation nécessite doigté, patience, disponibilité, expérience de l'équipe médico-infirmière, empathie avec l'enfant et si possible participation des parents.

Trois fois une ventilation en pression a été utilisée sur l'interface alors que le mode recommandé dans cette indication est la CPAP. Rétrospectivement, la raison n'en est pas claire. Probablement qu'initialement la PEP a été insuffisamment montée en mode spontané. Larrar et al. utilisent des PEP à + 8 cm H₂O pour une PEP moyenne dans sa série à +5 [1].

Au cours du transport, l'évaluation du confort du patient (installation, tolérance du masque, distension abdominale) vis-à-vis de la VNI est importante puisque si l'on fait la comparaison avec l'adulte, l'échec de la VNI apparaît étroitement lié au confort et à la tolérance de la technique [6]. Nous avons rencontré des situations d'inconfort sans pour cela conduire à l'intubation. Certains nourrissons ont une intolérance à l'interface nasale. Nous avons essayé dans un premier temps le sirop d'hydroxyzine (Atarax® : 1 mg/kg), mais son délai d'action supérieur à 15 minutes ne nous aide pas en pré-hospitalier. Il est efficace à l'arrivée dans l'unité de réanimation ! Nous utilisons maintenant en cas de besoin le midazolam 60 à 100 mcg/kg.

Dans l'étude rétrospective, des données manquantes ne nous ont pas permis d'établir de corrélation statistique entre les paramètres relevés et le succès ou non de la technique, l'enquête prospective devrait nous le permettre.

Une diminution de la FR dans la première heure après l'instauration de la VNI chez l'adulte est synonyme de succès de la technique [6]. Plusieurs études rétrospectives pédiatriques ont confirmé ces données. Dans l'étude de Vermeulen et al., la FR diminuait de 53 à 39/min (p < 0,01) dans la première heure en cas de succès de la VNI [7]. Dans l'étude d'Essouri et al. incluant 114 enfants âgés de 6 mois à 17 ans, la FR diminuait de manière significative (p < 0,05) passant de 49,3 ± 16,6 à 37,5 ± 12,3/min à H₂ de la mise sous VNI dans le groupe avec succès de la VNI. Dans le groupe « échec », la FR passait de 54 ± 14,1 à 52,4 ± 17,3 à H₂ [8].

La fréquence respiratoire doit donc diminuer de façon significative dans la demi-heure ou heure qui suit la mise en route de la VNI. L'absence de diminution est prédictive d'échec, critère qui a toute son importance en pré-hospitalier. La SpO₂ est monitorée en continu. L'objectif est ≥ 94%. FiO₂ et PEP sont adaptées. Avant 2008 l'enregistrement de la PtCO₂ était obtenu par appareil MicroGas™ au niveau du thorax pour les nouveau-nés et sur la face antérieure de l'avant-bras pour les plus d'un mois. Depuis 2008, les mesures sont réalisées par Tosca™ (Radiometer) de façon combinée avec la SpO₂ au lobe de l'oreille. Plusieurs études chez l'adulte [9,10] et chez l'enfant [11] ont montré une excellente corrélation à la PaCO₂ par cette technique. Plus que la valeur absolue, la cinétique de PtCO₂ est une aide précieuse à la surveillance de la VNI. En cas de succès de la technique, elle décroît dans la première demi-heure. Dans l'étude de Cambonie et al. l'amélioration du score mWCAS à H₁ était un bon critère d'efficacité [4]. Il est absent dans le recueil rétrospectif.

Notre pourcentage d'échec (30 %) est élevé comparé à Larrar et al. (25 % en réanimation) [1] et à Champion et al. (17 % SMUR et réanimation) [5]. La lecture des comptes rendus n'a pas permis d'expliquer ces échecs.

5. Conclusion

La VNI est actuellement en plein essor en réanimation et en SMUR pédiatrique. Son succès dépend de la qualité des interfaces, de l'expérience et de la motivation des équipes.

Les critères cliniques et paracliniques dans la première heure, voire demi-heure, en SMUR peuvent prédire son succès ou son échec.

La surveillance doit être rigoureuse et l'enfant proposé à un service de réanimation pédiatrique. L'évaluation de protocoles de soins propres aux services est actuellement recommandée par les sociétés savantes pour favoriser l'implantation de la VNI et améliorer ses résultats.

Références

1. Larrar S, Essouri S, Durand P, et al. Place de la ventilation non invasive dans la prise en charge des broncho-alvéolites sévères. *Arch Pediatr* 2006;13:1397-403.
2. Teague WG. Non-invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6:52-60.
3. Essouri S, Durand P, Chevret L, et al. Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intensive Care Med*. 2008;34:2248-55.
4. Cambonie Y, Milési C, Jaber S, et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008;34:1865-72.
5. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, et al. Ventilation non invasive des nourrissons ayant une infection respiratoire sévère présumée à virus respiratoire syncytial : faisabilité et critères d'échec. *Arch Pediatr*. 2006;13:1404-9.
6. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med* 1994;22:1253-61.
7. Vermeulen F, de Halleux Q, Ruiz N, et al. Ventilation non invasive en réanimation pédiatrique : un début d'expérience. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:716-20.
8. Essouri S, Chevret L, Durand P, et al. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:329-34.
9. Storre JH, Steurer B, Kabitz HJ, et al. Transcutaneous PCO₂ monitoring during initiation of noninvasive ventilation. *Chest* 2007;132:1810-6.
10. Hinkelbein J, Floss F, Denz C, et al. Accuracy and precision of three different methods to determine PCO₂ (PaCO₂ vs PetCO₂ vs PtCO₂) during interhospital ground transport of critically ill and ventilated adults. *J Trauma* 2008;65:10-8.
11. Tschupp A, Fanconi S. A combined ear sensor for pulse oximetry and carbon dioxide tension monitoring: accuracy in critically ill children. *Anesth Analg* 2003;96:82-4.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Bronchiolite, Nourrisson,
Ventilation non invasive, Transport médicalisé

Ventilation non invasive pour la prise en charge pré-hospitalière des bronchiolites sévères du nourrisson

Non invasive ventilation for severe infant bronchiolitis

J.-L. Chabernaud*, G. Jourdain, S. Durand

SMUR pédiatrique, Hôpital Antoine-Béclère (AP-HP), 157, rue de la Porte-de-Trivaux,
92141 Clamart cedex, France

La ventilation non invasive (VNI) a démontré son efficacité dans la prise en charge des détresses respiratoires du nouveau-né, mais également de la décompensation respiratoire hypercapnique de l'adulte. Elle est en plein essor dans le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë du nourrisson et de l'enfant plus grand. La bronchiolite du nourrisson, infection virale épidémique liée le plus souvent au virus respiration syncytial (VRS), touche de façon presque exclusive les petits nourrissons. C'est la première cause de détresse respiratoire à cet âge dans notre pays (environ 460 000 cas par an). Un faible pourcentage de patients développe une forme sévère justifiant leur transfert en unité de réanimation pédiatrique. Il y a quelques années la ventilation mécanique endo-trachéale invasive était la seule solution proposée à cette catégorie d'enfants, souvent dès la phase pré-hospitalière. L'effet bénéfique de la VNI est actuellement bien démontré pour réduire le travail respiratoire actif du patient et améliorer son oxygénation [1, 2]. Sa mise en route en situation aiguë en pré-hospitalier ou avant l'admission en réanimation pédiatrique est décrite depuis moins de 5 ans. Les recommandations actuelles des sociétés savantes préconisent la mise en place de la VNI dans les services d'urgence ou les SMUR pour favoriser son utilisation précoce et en améliorer les résultats [3]. Au cours de l'année 2003, une nouvelle interface binasale siliconée utilisable chez les nourrissons avec tous les ventilateurs de transport est apparue, a été évaluée, puis intégrée par les équipes de transports pédiatriques de la région Ile de France [4]. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact de la VNI avant l'arrivée en réanimation, dans la prise en charge des bronchiolites sévères, sur deux périodes épidémiques consécutives 2003-2004, première année d'utilisation de cette interface, et 2005-2006, dernière période que nous avons pu étudier avec suivi des patients en réanimation.

1. Mise en route de la ventilation non invasive par l'équipe de transport pédiatrique

1.1. Population et méthodes

Il s'agit d'une étude ouverte et non contrôlée, rétrospective, incluant tous les nourrissons pris en charge et transportés en

réanimation par le SMUR pédiatrique (SAMU 92) de Clamart pour une détresse respiratoire sévère en rapport avec une bronchiolite. Pour chaque enfant, ont été relevés : mode ventilatoire dans l'unité d'origine, modifications effectuées par l'équipe de transport pour le transfert, durée de ventilation et de séjour, complications respiratoires (pneumothorax, surinfection) au cours du séjour en réanimation.

2. Modalités de prise en charge

Tous les nourrissons présentant une bronchiolite ont été mis en ventilation non invasive devant :

– des signes cliniques traduisant une augmentation du travail respiratoire avec tachypnée excédant 60 à 80/min et signes de rétraction marqués ;

– une altération des échanges gazeux (désaturation franche ou saturation instable), oxygénothérapie par sonde nasale > 2 l/min pour maintenir une saturation en oxygène (SpO_2) > 94 %, des apnées franches persistant malgré un traitement par caféine.

L'interface utilisée était un dispositif comprenant une canule binasale siliconée, de taille adaptée (Fisher & Paykel), reliée par une pièce intermédiaire à un circuit de ventilation à usage unique (Intersurgical). L'interface était choisie pour être la mieux adaptée au calibre et à l'écartement des narines. Elle était solidarisée à l'aide d'un bonnet ou d'un harnais spécifique, selon la recommandation du fabricant. La prévention des lésions cutanées au niveau des points d'appui était systématiquement réalisée par l'application d'un hydrocolloïde (Duoderm® ou Lumiderm®). Une analgésie sucrée (glucosé à 30 %), associée à la succion non nutritive d'une tétine, était systématiquement proposée. Le ventilateur de transport était le plus souvent un Babylog 8000 « plus » (Dräger, Lubeck, Germany) alimenté par un onduleur intégré au module de transport. La VNI était appliquée avec un niveau de pression expiratoire (PEP) continue initialement réglée pour obtenir une pression moyenne à 5 cm d'H₂O puis augmentée par paliers jusqu'à 8 cm d'H₂O selon la réponse clinique (modification de la tachypnée, décharge des muscles respiratoires, amélioration des échanges gazeux). La FiO₂ était modifiée progressivement après l'instauration de la VNI avec pour objectif d'avoir la FiO₂ permettant l'obtention d'une SpO₂ à 94 %.

Les contre-indications conduisant à ne pas utiliser la VNI étaient : épuisement respiratoire franc et bradycardie hypoxique, toux

* Auteur correspondant.

e-mail : jean-louis.chabernaud@abc.aphp.fr

inefficace, instabilité hémodynamique, troubles sévères de la vigilance, coma.

La survenue d'apnées et/ou un niveau élevé de PaCO₂ mesurée par voie transcutanée n'étaient pas considérés comme des contre-indications à la mise en route de la VNI avant l'arrivée en réanimation.

La période 2003-2004 fut une période d'apprentissage de l'utilisation de la nouvelle interface et de formation des équipes médicales et paramédicales. Lors de la période 2005-2006, un effort de sensibilisation des services d'urgences pédiatriques et de pédiatrie de notre secteur d'intervention avec l'équipe de la réanimation de Bicêtre a été fait. Cette formation à la technique comme au matériel, parallèle à celle des équipes de transport, a permis de privilégier un recours précoce à la VNI avec pour but, à chaque fois que c'était possible, d'éviter l'intubation endotrachéale et la ventilation invasive.

2.1. Thérapeutiques associées

La plupart des nourrissons étaient installés en proclive dorsal à 30°. En cas d'agitation et d'intolérance initiale importante lors de la pose de l'interface nasale, une sédation par midazolam (Hypnovel® 50 gamma/kg) était réalisée. En cas d'apnée (pause respiratoire > 10 sec) le nourrisson recevait du citrate de caféine par voie parentérale (20 mg/kg en dose de charge) avant le transfert. Une sonde gastrique était systématiquement mise en place chez chaque enfant pour permettre d'éviter le ballonnement abdominal à l'insufflation du mélange gazeux dans l'estomac et pour effectuer une vidange gastrique.

2.2. Éléments de surveillance

Elle porte essentiellement sur la clinique : ampliation thoracique, mise en jeu des muscles respiratoires accessoires, confort (anxiété, agitation) et niveau de conscience de l'enfant, mais aussi le monitoring sur le moniteur multiparamétrique (Propaq « Encore » Welch&Allyn) des fréquences cardiaque et respiratoire, de la pression artérielle et de la SpO₂ (logiciel MasimoSET). La mesure continue de la TcPO₂/TcPCO₂ (MicroGas 7650 Kontron ou Tina® Radiometer) complète le monitoring des échanges gazeux chez les nourrissons < 3 mois. Chez l'enfant plus grand l'électrode peut être posée sur la face interne de l'avant-bras. Un autre appareil (Tosca®, Linde Medical) développé pour le grand enfant et l'adulte, essayé en première période et mesurant de façon combinée TcCO₂ et SpO₂ au lobe de l'oreille, a donné satisfaction. Une étude en réanimation incluant 20 enfants en VNI (âge moyen de 10,5 ans et poids moyen de 29 kg) et une autre, incluant 25 enfants en VNI (âge moyen 10,6 ± 3,5 ans et 82 échantillons de GDS, l'a évalué et retrouve une TcPCO₂ plus basse de 2,6 ± 2 mmHg que la PaCO₂ (p < 0,0001) [5,6].

2.3. Résultats et discussion

L'étude comparée des interventions secondaires au cours des deux périodes est résumée dans les Tableaux I, II et III.

Dix-neuf des anciens prématurés de la première période ont eu besoin d'un soutien ventilatoire invasif ou non invasif au cours du séjour en réanimation. Pour 17 d'entre eux ce soutien avait été institué et était adapté avant leur arrivée en réanimation. Pendant la période 2005-2006, 20 anciens prématurés ont nécessité un soutien ventilatoire invasif ou non invasif. Pour 19 d'entre eux celui-ci avait été institué avant leur admission en réanimation, mais était inadéquat dans 1/3 des cas. La VNI a permis pour les deux périodes

épidémiques de réduire la durée de séjour en réanimation et les surinfections. Entre les deux périodes, le recours à un soutien ventilatoire invasif ou non invasif est resté stable, mais la VNI est passée de 10 à 35 %.

Chez les nourrissons nés à terme, le rapport ventilation mécanique/VNI est passé de 80 %/20 %, au cours de la première période, à 20 %/80 % au cours de la période 2005-2006. Le nombre d'enfants ventilés de façon invasive (ventilation mécanique) a été réduit de 59 à 9 % de la première à la deuxième période. Dans le même temps, la durée de séjour en réanimation a été raccourcie d'environ 2 jours. Les surinfections représentent 60 % (17/44) des malades pour la première période et 15 % (10/47) pour la seconde. Le recours à la VNI est donc bénéfique pour les 2 populations d'enfants transférés mais de façon plus importante pour les enfants nés à terme.

Tableau I
Étude comparée des interventions secondaires du SMUR pédiatrique au cours des deux périodes épidémiques

Période 2003-2004	Période 2005-2006
72 interventions secondaires	79 interventions secondaires
↓	↓
67 bronchiolites	71 bronchiolites
- 23 anciens prématurés	- 24 anciens prématurés
- 44 nouveau-nés à terme	- 47 nouveau-nés à terme

Tableau II
Devenir des anciens prématurés transférés par le SMUR pédiatrique

Période	2003-2004	2005-2006
Nombre d'enfants	23	24
Age gestationnel de naissance (SA)	32 ± 3,5	33 ± 3
Age à la prise en charge	77 jours ± 46	70 jours ± 51
Prise en charge respiratoire dans le service d'origine		
O ₂ nasal	14	10
Ventilation mécanique (VM)	7	8
Ventilation non invasive (VNI)	2	6
Prise en charge respiratoire par le SMUR pédiatrique		
O ₂ nasal	6	5
VM	16	8
VNI	1	11
Prise en charge respiratoire en réanimation		
O ₂ nasal	4	4
VM	17 (74 %)	13 (54 %)
VNI	2	7
Durée du soutien ventilatoire (jours) en réanimation		
VM	9 ± 5,17	10 ± 7,19
VNI	2,5 ± 0,7	2,86 ± 1,22
Surinfections au cours du séjour en réanimation		
Malades en VM	11	7
Malades en VNI	0	0
Durée de séjour (jours) en réanimation		
VM	10,63 ± 5,43	11,85 ± 9,33
VNI	6 ± 3,1	8,16 ± 6,05

Tableau III
Devenir des enfants nés à terme transférés par le SMUR pédiatrique

Période	2003–2004	2005–2006
Nombre d'enfants	44	47
Age moyen à la prise en charge (jours)	72 ± 95	49 ± 52
Agés extrêmes (jours)	10 à 420	7 à 310
Prise en charge respiratoire dans le service d'origine		
O ₂ nasal	30	25
Ventilation mécanique (VM)	12	8
Ventilation non invasive (VNI)	1	10
Ventilation spontanée sous air (VS)	1	4
Prise en charge respiratoire par le SMUR pédiatrique		
O ₂ nasal	18	11
VM	23	8
VNI	3	24
VS	0	4
Prise en charge respiratoire en réanimation		
O ₂ nasal	12	13
VM	26 (59 %)	5 (9 %)
VNI	6	26
VS	0	3
Durée du soutien ventilatoire (jours) en réanimation		
VM	5,38 ± 3,44	4,5 ± 1,22
VNI	2,5 ± 1,05	4,48 ± 2,65
Surinfections au cours du séjour en réanimation		
Malades en VM	16	4
Malades en VNI	1	6
Durée de séjour (jours) en réanimation		
VM	10,63 ± 5,43	11,85 ± 9,33
VNI	6 ± 3,1	8,16 ± 6,05

3. Conclusion

Il est fondamental que les nourrissons avec bronchiolite sévère puissent bénéficier d'une VNI précoce avec canule binasale aux urgences pédiatriques, en attendant d'être transférés rapidement

par un SMUR pédiatrique en unité de réanimation pédiatrique où ils seront surveillés et traités au mieux. C'est cette stratégie, comme recommandée dans d'autres régions, que nous avons choisie [7-10]. Le succès de la VNI au cours du transport dépend de la qualité de l'interface choisie ainsi que de l'expérience et de la motivation des équipes. Elle nécessite la disponibilité de tous les acteurs, leur formation pour bien poser les indications et reconnaître les contre-indications, et une surveillance attentive.

Références

1. Essouri S, Durand P, Chevret L, et al. Physiological effects of non invasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intensive Care Med* 2008;34:2248-55.
2. Cambonie Y, Milési C, Jaber S, et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008;34:1865-72.
3. Robert R, Bengler C, Beuret P, et al. VNI au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu), in SFAR Editors. Troisième conférence de consensus commune SFAR, SPLF et SRLF. Paris; Elsevier-Masson; 2006, p 5-12.
4. Jourdain G, Durand S, Boithias C, et al. Évolution de la place de l'impact de la VNI dans la prise en charge des bronchiolites sévères en SMUR pédiatrique. *JEUR* 2008;21S:A136
5. Tschupp A, Fanconi S. A combined ear sensor for pulse oximetry and carbon dioxide tension monitoring: accuracy in critically ill children. *Anesth Analg* 2003;96:82-4.
6. Berkenbosch JW, Lam J, Burd RS, et al. Non invasive monitoring of carbon dioxide during mechanical ventilation in older children: end-tidal versus transcutaneous techniques. *Anesth Analg* 2001;92:1427-31.
7. Champion A, Huvenne H, Leteurtre S, et al. Ventilation non invasive des nourrissons ayant une infection respiratoire sévère présumée à virus respiratoire syncytial : faisabilité et critères d'échec. *Arch Pediatr* 2006;13:1404-9.
8. Larrar S, Essouri S, Durand P, et al. Place de la ventilation non invasive dans la prise en charge des broncho-alvéolites sévères. *Arch Pediatr* 2006;13:1397-403.
9. Javouhey E, Barats A, Richard N, et al. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008;34:1608-14.
10. Essouri S, Chevret L, Durand P, et al. Non invasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:329-34.



Ventilation non invasive (1)

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Ventilation non-invasive, CPAP, Infections à VRS, Détresses respiratoires aiguës, Réanimation pédiatrique

Ventilation non invasive dans les détresses respiratoires aiguës du nourrisson en période d'épidémie de VRS : étude prospective multicentrique française

Non invasive ventilation in children with acute respiratory failure during RSV epidemic period: a prospective multicenter study

E. Javouhey¹, B. Massenavette¹, A. Binoche², P. Desprez³, G. Ramadan-Ghostine⁴, C. Guillermet⁵, D. Floret¹, F. Leclerc²

¹Service de réanimation pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, 52, boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France

²Service de réanimation pédiatrique, Hôpital Jeanne-de-Flandres, Lille, France

³Service de réanimation pédiatrique, Hôpital Hautepierre, Strasbourg, France

⁴Service de réanimation pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire, Amiens, France

⁵Service de réanimation pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France

Les infections à VRS sont responsables de plusieurs tableaux cliniques de détresse respiratoire aiguë chez le nourrisson [1,2]. La bronchiolite est la forme la plus typique et associe des signes de lutte respiratoire avec tirage, balancement thoraco-abdominal, une polypnée, une surdistension pulmonaire par trapping d'air liée à l'obstruction des bronchioles. Les apnées inaugurales peuvent représenter jusqu'à 20-25% des formes cliniques de présentation [3]. Enfin, certains enfants présentent une atteinte pulmonaire alvéolo-bronchiolaire avec hypoxie et risque d'évolution vers le syndrome de détresse respiratoire aigu [4]. La CPAP a déjà été proposée comme traitement des apnées dues au VRS [5] et certains auteurs avaient rapporté dans les années 90 des expériences intéressantes de la VNI dans les bronchiolites [6,7]. Récemment, en France, plusieurs équipes ont rapporté un effet bénéfique de la CPAP sur les nourrissons admis en réanimation en détresse respiratoire et montraient que le taux de succès de la VNI était proche de 75 % [8,9]. Une étude comparant une épidémie de détresse respiratoire avant la mise en place de la VNI comme technique d'assistance respiratoire de première intention en réanimation et une autre épidémie survenue l'année suivante avec utilisation de la VNI a montré qu'il était possible de réduire le taux d'intubation de 91 à 52 %, tout en permettant d'éviter des pneumopathies acquises sous ventilation, sans allonger la durée de séjour et en montrant une tendance à la réduction de la durée d'oxygénation [10]. Cependant, ces études étaient toutes rétrospectives et ne permettaient pas d'affirmer que cette technique d'assistance respiratoire permettait d'éviter des intubations

et d'améliorer le pronostic. Depuis, une étude physiologique française a montré que l'application d'une CPAP nasale à des nourrissons admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë liée à une infection à VRS diminuait l'autoPEP, réduisait le travail respiratoire des nourrissons et ainsi améliorait l'état clinique et le tirage [11]. Cependant, aucune étude prospective comparative n'a testé la ventilation non-invasive comme technique d'assistance ventilatoire de première intention dans les détresses respiratoires du nourrisson en période d'épidémie de VRS.

Notre hypothèse était que la ventilation non invasive (VNI), en évitant une intubation et une ventilation assistée invasive (VI) pouvait permettre de diminuer la durée d'assistance ventilatoire et le nombre de complications.

1. Méthodes

Nous avons mis en place une étude prospective multicentrique en France dans 6 services de réanimation pédiatrique durant l'épidémie hivernale 2006-2007 : services de réanimation pédiatrique de Lyon Hôpital Edouard-Herriot, Lyon Hôpital Debrousse, Lille, Strasbourg, Besançon et Amiens.

Nous avons inclus des centres n'utilisant pas la VNI ou la CPAP de manière habituelle en première intention dans les détresses respiratoires aiguës du nourrisson en période d'épidémie à VRS (« centres VI ») et d'autres utilisant cette technique depuis plusieurs années (« centres VNI »). L'ensemble des investigateurs de l'étude s'est réuni et a défini des critères a priori d'assistance ventilatoire (Tableau I) et des critères d'intubation formelle (Tableau II). Les enfants étaient inclus si leur âge était inférieur à 12 mois, s'ils présentaient un tableau clinique de détresse respiratoire aiguë ou de

* Auteur correspondant.
 e-mail : etienne.javouhey@chu-lyon.fr

syndrome apnéique en rapport avec une bronchio-alvéolite aiguë nécessitant une assistance respiratoire et admis en réanimation pédiatrique durant l'épidémie de VRS de novembre 2006 à mars 2007.

Tableau I
Critères d'assistance ventilatoire (VI ou VNI) déterminés a priori par les investigateurs ; présence d'au moins deux des critères suivants :

Critère 1 : Fréquence respiratoire	FR > 70/min si âge < 6 mois FR > 60/min si âge > 6 mois
Critère 2 : Oxygénation	SpO ₂ < 92 % quelle que soit l'oxygénothérapie
Critère 3 : Acidose respiratoire	pH < 7,30 et pCO ₂ > 70 mmHg
Critère 4 : Apnées significatives	Apnée avec chute SpO ₂ > 90 % et/ou bradycardie < 90/min si âge < 6 mois sinon < 80/min
Critères 5 : Neurologique	Apathie, hypotonie en l'absence de stimulation

Tableau II
Critères formels d'intubation déterminés a priori et acceptés par les investigateurs (un seul critère suffit pour imposer l'intubation)

Critère 1 : Arrêt respiratoire	Impossibilité d'obtenir une ventilation efficace avec SpO ₂ > 90 % après 2 minutes de ventilation au masque
Critère 2 : Hypoxie réfractaire	Impossibilité de maintenir une SpO ₂ > 90 % pendant une heure
Critères 3 : Coma	Troubles de conscience avec hyporéactivité ou agitation ne répondant pas à l'oxygénation

Les enfants intubés avant l'admission en réanimation ou relevant d'une indication formelle d'intubation à l'arrivée en réanimation étaient également inclus et des informations sur les critères ayant conduit à la mise en place d'une VNI ou d'une intubation étaient recueillis par interrogatoire du médecin ayant pris cette décision.

Le critère de jugement principal était le pourcentage d'intubation parmi les enfants inclus dans les centres VNI et les centres VI. Les critères de jugement secondaires étaient la durée d'oxygénothérapie, la durée de la ventilation mécanique, la durée de séjour hospitalier et le taux d'infections pulmonaires acquises.

Nous avons défini des critères a priori d'infections pulmonaires acquises, inspirés de la conférence de consensus sur les pneumopathies nosocomiales mais en l'adaptant au cas particulier de l'infection à VRS. Un enfant était jugé comme ayant une infection pulmonaire acquise s'il avait au moins 3 critères parmi les suivants : fièvre ou hypothermie (T° > 38,5 °C ou < 36,5 °C), augmentation des besoins en O₂ d'au moins 10 %, sécrétions broncho-pulmonaires purulentes, taux de globules blancs > 15 000 ou < 5 000 g/l et foyer de condensation à la radiographie pulmonaire.

Si un enfant remplissait les critères d'infections plus de 48 heures après son admission il était considéré comme souffrant d'une pneumopathie nosocomiale.

Dans le groupe VNI, les enfants étaient d'abord traités par CPAP nasale soit par masque nasal soit par canule et étaient évalués 2 et 4 heures après le début de la CPAP. Pendant les 4 premières heures le passage en mode VS-AI + PEP ou BiPAP était autorisé en fonction de l'évolution clinique et gazométrique de l'enfant. Des critères de sevrage étaient précisés, l'enfant étant traité au moins 24 heures initialement.

Dans le groupe VI, les enfants étaient ventilés soit en mode pression soit en mode volume. Des critères de sevrage standardisés étaient proposés.

L'avis du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de Lille a été demandé et a confirmé que cette étude ne relevait pas de la loi Huriot-Serusclat et que le recueil du consentement des parents n'était pas nécessaire.

2. Résultats préliminaires et discussion

Les résultats de cette étude seront présentés lors du congrès de la Société Française de Pédiatrie. Nous décrivons ci-dessous quelques résultats préliminaires et discutons les limites méthodologiques de cette étude.

Durant la période d'étude 138 enfants ont été admis dans les différents centres investigateurs pour détresse respiratoire en rapport avec une infection à VRS suspectée. Parmi eux, 43 ne présentaient pas les critères d'assistance respiratoire que nous avons déterminés et 5 enfants avaient des critères d'exclusion. L'étude porte donc sur 90 enfants dont 64 qui ont été traités par CPAP ou VNI en première intention, 12 qui avaient au moins un critère d'intubation formelle et 14 avaient des critères d'assistance respiratoire et ont été intubés, soit parce qu'ils étaient dans des centres ne pratiquant pas la VNI, soit parce qu'ils avaient été intubés pour leur transport. Le taux de succès de la VNI dans le groupe VNI est de 77 % (49 succès et 15 échecs).

Cette étude n'est pas contrôlée et les comparaisons effectuées ne permettent pas d'affirmer avec un niveau de preuve suffisant que la VNI améliore le pronostic des patients mais montre qu'il est possible d'éviter des intubations dans un pourcentage de cas non négligeable. Les investigateurs de l'étude et la plupart des centres contactés utilisant déjà la VNI ne souhaitaient pas réaliser d'étude contrôlée randomisée. La raison principale invoquée était que leur équipe soignante médicale et paramédicale était déjà convaincue de la supériorité de la VNI sur la ventilation conventionnelle et ne souhaitait pas changer ses pratiques dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Les centres appelés VI qui n'utilisaient pas la CPAP ni la VNI en première intention dans les détresses respiratoires liées au VRS, ont utilisé la ventilation mécanique après intubation pour la majorité des patients inclus dans leur service. Cependant, quelques enfants ont commencé à être ventilés en CPAP. Dans tous les cas, le protocole de l'étude a été suivi et les critères d'assistance respiratoire, ainsi que les critères de sevrage ont été respectés. Ce phénomène s'explique par l'engouement en France pour cette « nouvelle » technique d'assistance respiratoire dans la prise en charge des détresses respiratoires aiguës associées aux infections à VRS. Nous avons comparé les durées sous oxygénothérapie, sous assistance ventilatoire et les durées de séjour hospitalier entre les 64 enfants traités par VNI en première intention et les 12 enfants intubés d'emblée (à l'exclusion de ceux qui remplissaient au moins un critère d'intubation formelle). De même, nous avons comparé le taux d'infections pulmonaires acquises entre les deux groupes

ainsi que les taux de complications (transfusion, pneumopathie nosocomiale, autres complications infectieuses). Le faible effectif du groupe d'enfants intubés d'emblée a limité la puissance de nos analyses statistiques.

La force de cette étude est son caractère prospectif, multicentrique et la détermination a priori de critères d'assistance respiratoire, d'intubation formelle et d'infections pulmonaires acquises. Ceci permet de mieux s'affranchir des biais liés à la sélection des patients requérant une assistance respiratoire. Le recueil standardisé des données cliniques et gazométriques sous assistance respiratoire a permis de mieux comprendre les risques et les circonstances d'échec de la VNI.

L'identification précoce de ces facteurs de risque d'échec de VNI pourrait permettre de mieux définir les indications de VNI et de donner des critères de recours à l'intubation et ventilation mécanique en cas de non amélioration sous VNI.

Cette étude multicentrique a permis également de mettre en évidence des différences de pratiques importantes entre les services de réanimation quant au type d'interface utilisé, et quant aux catégories de ventilateurs utilisés pour réaliser de la CPAP ou de la ventilation non invasive par pression positive (mode Ventilation Spontanée avec Aide Inspiratoire ou mode Bilevel positive airway pressure, BiPAP ou Pression Contrôlée). Il serait donc intéressant à l'avenir de comparer ces différentes techniques entre elles et de mieux définir les critères de mise en route de la CPAP et d'une ventilation à 2 niveaux de pression (VS-AI ou BiPAP).

3. Remerciements

Cette étude a été réalisée grâce à une bourse de recherche de l'Association Lyonnaise de Logistique Post-Hospitalière (ALLP).

Références

1. Conférence de consensus sur la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Paris, France, 21 September 2000. *Arch Pediatr* 2001;8(Suppl 1):15-196s.
2. Leclerc F, Scalfaro P, Noizet O, et al. Mechanical ventilatory support in infants with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:197-204.
3. Kneyber MC, Brandenburg AH, de Groot R, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998;157:331-5.
4. Hammer J, Numa A, Newth CJL. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:176-83.
5. McNamara F, Sullivan CE. Nasal CPAP treatment in an infant with respiratory syncytial virus-associated apnea. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:218-21.
6. Beasley JM, Jones SE. Continuous positive airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283:1506-8.
7. Soong WJ, Hwang B, Tang RB. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:163-6.
8. Champion A, Huyenne H, Leteurte S, et al. Ventilation non invasive des nourrissons ayant une infection respiratoire sévère présumée à virus respiratoire syncytial : faisabilité et critères d'échec. *Arch Pediatr* 2006;13:1404-9.
9. Larrat S, Essouri S, Durand P, et al. Place de la ventilation non invasive dans la prise en charge des broncho-alvéolites sévères. *Arch Pediatr* 2006;13:1397-403.
10. Javouhey E, Barats A, Richard N, et al. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1608-14.
11. Cambonie G, Milesi C, Jaber S, et al. Nasal continuous positive airway pressure decreases respiratory muscles overload in young infants with severe acute viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1865-72.



Ventilation non invasive (1)

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Bronchiolite, Ventilation non invasive, Réanimation pédiatrique

Ventilation non invasive par percussion intra pulmonaire (IPV) dans les broncho-alvéolites virales

Non invasive intrapulmonary percussive ventilation (IPV) in viral bronchiolitis

A. Ribera Cano^{1,3}, E. Daussac¹, S. Bonnet², M.O. Marcoux², M.C. Lelong-Tissier¹

¹SMUR pédiatrique, Hôpital des enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31039 Toulouse cedex, France

²Réanimation pédiatrique, Hôpital des enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31039 Toulouse cedex, France

³Pneumologie pédiatrique, Hôpital des enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31039 Toulouse cedex, France

La broncho-alvéolite aiguë est une infection virale épidémique principalement liée au VRS (virus respiratoire syncytial) qui touche surtout les nouveau-nés et nourrissons de moins de 2 ans. Trois pour cent des enfants hospitalisés développent une forme sévère prise en charge en service de réanimation et certains nécessitent une assistance respiratoire. Les complications potentielles de la ventilation mécanique trachéale (lésions traumatiques des voies aériennes, pneumopathies nosocomiales, nécessité d'une sédation) et l'effet bénéfique de la ventilation non invasive (VNI) en pression positive continue (CPAP) dans la bronchiolite ont permis le développement de ce mode d'assistance respiratoire non invasif. Il n'existe pas à notre connaissance de publications concernant l'utilisation de la VNI par percussion intrapulmonaire (IPV) dans la broncho-alvéolite virale. Nous rapportons notre expérience de ce type de VNI chez 45 enfants hospitalisés pour bronchiolite en réanimation sur une période de 2 ans consécutifs.

1. Population et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective de tous les nourrissons admis successivement pour bronchiolite aiguë dans l'unité de réanimation pédiatrique de l'hôpital des enfants au CHU de Toulouse du 1^{er} novembre 2006 au 15 juin 2008.

1.1. Critères d'inclusion

Tous les enfants âgés de 0 à 24 mois compris, atteints d'une bronchiolite virale et qui ont été hospitalisés dans le service de réanimation, ont été inclus. La confirmation diagnostique virologique a été obtenue de façon constante.

1.2. Critères d'exclusion

Les dyspnées obstructives inspiratoires, les pneumopathies communautaires bactériennes et les œdèmes pulmonaires d'origine cardiaque étaient exclus.

1.3. Modalités de prise en charge

Pendant le transport SMUR le mode d'assistance respiratoire était décidé par le médecin transporteur, soit oxygénothérapie nasale par lunettes, CPAP (6 à 8 cm d'eau) par babylog™ 2000 (Dräger, Lubeck, Germany) ou VNI par IPV (fréquence 7 à 8 Hz, PPC 6 à 8 cm d'eau) par Duotron® (Percussionaire® corporation Sandpoint, USA).

En réanimation pour ceux qui avaient besoin d'une assistance respiratoire, la VNI était proposée en première intention, sauf pour ceux qui avaient une indication de ventilation trachéale d'emblée.

1.3.1. La ventilation non invasive (VNI)

La VNI était débutée en mode CPAP (6 à 8 cm d'eau) avec une FiO₂ réglée pour obtenir une SpO₂ supérieure à 94 %. En cas d'inefficacité de la CPAP seule, de trouble ventilatoire ou de sécrétions bronchiques importantes, la VNI en mode IPV était utilisée en alternance avec le mode CPAP à la fréquence de 1 h sur 4 à 1 h sur 6. En mode IPV, le respirateur était réglé à une fréquence de 7-8 Hz (400-450/min) et une pression moyenne de 1 barr. En cas de nouvelle aggravation, la CPAP était arrêtée et remplacée par le mode IPV en continu avec les mêmes réglages.

La VNI par CPAP était délivrée par un ventilateur Babylog 8000™ (Dräger, Lubeck, Germany). La VNI par IPV était réalisée par un IMP₂® (Breas® corporation) pour l'IPV discontinue et par Bronchotron® (Percussionaire® corporation Sandpoint, USA) si IPV continue.

En mode CPAP, l'interface utilisée était un dispositif comprenant une sonde d'intubation siliconée de taille adaptée, mise en position pharyngée, reliée par une pièce intermédiaire à un circuit double brin bichauffé RT 225™ et un humidificateur chauffant MR 225™ (Fisher et Paykel Healthcare, Auckland, New Zeland).

* Auteur correspondant.
 e-mail : ribera-cano.a@chu-toulouse.fr

Pendant la VNI par IPV cette même sonde d'intubation était reliée à un circuit ouvert Bonchotron® composé d'un Phasitron® et d'un générateur d'aérosol.

1.3.2. Ventilation mécanique trachéale (VI)

La VI était mise en place en cas d'échec de VNI ou d'emblée à l'arrivée en réanimation si épuisement respiratoire ou apnées sévères. Le respirateur utilisé était le Babylog 8000™ (Dräger, Lübeck, Germany) réglé avec un volume courant ciblé ou mesuré de 6-8 ml/kg et une PEP réglée de 6 cm H₂O.

1.3.3. Thérapeutiques associées

Les patients étaient installés en proclive dorsal à 30° et alimentés par nutrition entérale (continue ou discontinuée) avec des apports normaux pour l'âge, au besoin l'alimentation entérale était transitoirement arrêtée et remplacée par une supplémentation parentérale. Les patients en VI étaient sédatisés, si nécessaire, par midazolam et sufentanyl par voie intraveineuse. En cas d'apnées certains ont bénéficié d'un traitement par citrate de caféine (dose de charge 20 mg/kg puis 5mg/kg/j en dose d'entretien). Des nébulisations d'adrénaline à 0,5 à 1 mg/dose (3 à 4 par jour) étaient réalisées pendant des séances d'IPV. Les enfants considérés comme les plus graves, ceux qui avaient un trouble de ventilation radiologique ou ceux dont l'évolution à 5 jours n'était pas favorable, ont bénéficié d'injections de corticothérapie par voie intraveineuse (méthylprednisolone 2 mg/kg/j). Les enfants qui présentaient une fièvre, un syndrome inflammatoire biologique, un trouble de ventilation ou une aggravation malgré les traitements ont bénéficié d'une antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse.

Chaque enfant a bénéficié de séances quotidiennes de désencombrement par accélération de flux expiratoire quel que soit le mode ventilatoire utilisé.

1.3.4. Recueil de données

Le recueil de données a été fait de façon rétrospective.

2. Résultats

2.1. Le transport par SMUR pédiatrique

Dix-huit enfants ont été transportés par le SMUR pédiatrique régional. Cinq enfants ont bénéficié d'une oxygénothérapie par voie nasale, 1 de VNI en mode CPAP et 6 enfants d'une VNI par percussion. Six nourrissons avaient été intubés soit par les pédiatres des hôpitaux d'origine avant l'arrivée du SMUR, soit par le pédiatre du SMUR avant le transport.

2.2. Caractéristiques générales à l'admission en réanimation

Quarante-cinq enfants ont été inclus (28 garçons et 17 filles). L'âge médian était de 42 jours (extrêmes 9-214), et le poids médian de 3300 g (extrêmes 1800-6400).

Treize nourrissons (29 %) présentaient des affections prédisposant à des infections respiratoires sévères : 7 anciens prématurés de moins de 32 SA, 3 cardiopathies de type dysplasie valvulaire pulmonaire et 3 enfants nés à plus de 35 SA ventilés en période néonatale.

La recherche de virus pharyngés par immunofluorescence a été positive à VRS pour 31 enfants (68 %), positive pour la grippe pour 2 enfants (4 %) (dont une co-infection grippe-VRS) et positive pour le rhinovirus chez 1 enfant. La recherche de virus a été négative pour 12 enfants (28 %).

Trente-huit enfants (84 %) ont bénéficié d'une antibiothérapie alors qu'uniquement dans 4 cas la preuve bactériologique a été obtenue. L'antibiothérapie administrée était céfotaxime et gentamycine puis relais par amoxicilline (\pm acide clavulanique) dans 21 cas ou amoxicilline (\pm acide clavulanique) d'emblée dans 17 cas. Trente enfants (66 %) avaient une atelectasie à l'arrivée en réanimation et 28 (62 %) présentaient des apnées. La durée médiane des symptômes respiratoires avant l'hospitalisation en réanimation était de 2 jours (extrêmes 1-13).

2.3. En réanimation

Parmi les 39 nourrissons arrivés non intubés en réanimation, 3 (8 %) nourrissons ont bénéficié d'une oxygénothérapie par voie nasale, 4 (10 %) ont été intubés d'emblée et 32 (82 %) ont bénéficié d'une VNI (11 en CPAP et 21 en percussion discontinuée).

Parmi les 32 enfants ayant bénéficié d'une VNI, 6 (18 %) ont été intubés secondairement pour épuisement respiratoire ou malaise sévère, la durée de la VNI avant intubation était de 34 heures (extrêmes 4-95).

La durée médiane de VI des 16 enfants intubés était de 113 heures (extrêmes 57-282). La durée médiane de ventilation des 11 enfants traités en VNI par CPAP était de 38 heures (extrêmes 26-109) et celle des 16 enfants ventilés en IPV était de 96 heures (extrêmes 15-185).

La durée médiane d'hospitalisation des enfants ayant bénéficié d'une VI était de 10 jours (extrêmes 6-17), en VNI la durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours (extrêmes 2-9) pour les enfants ventilés en CPAP et 6,5 jours (extrêmes 4-11) pour les enfants ventilés en IPV.

Les données biologiques les moins bonnes montraient pour les enfants en VI un pH médian à 7,25 (extrêmes 7,14 - 7,6), PCO₂ médiane à 59,2 mmHg (extrêmes 26-81,9) et une natrémie médiane à 133 mEq/l (extrêmes 119-141). Pour 10 enfants en CPAP le pH médian était de 7,33 (extrêmes 7,2-7,43), la PCO₂ médiane de 47,4 mmHg (extrêmes 38-63) et la natrémie médiane à 137 mEq/l (extrêmes 129-141). Pour 15 enfants ventilés en VNI par IPV le pH médian était de 7,32 (extrêmes 7,09-7,5), une PCO₂ médiane à 54 mmHg (extrêmes 29-108) et une natrémie médiane à 134 mEq/l (extrêmes 125-140).

Un enfant ventilé en VI a fait un pneumothorax. La tolérance de la VNI a été bonne quel que soit le mode de ventilation choisi (absence de barotraumatisme, inhalation pulmonaire ou complications cutanées locales).

Aucun enfant n'est décédé dans cette période.

3. Discussion

Certains enfants hospitalisés pour bronchiolite virale en service de réanimation nécessitent une assistance respiratoire. La VNI en mode CPAP, permet une amélioration significative des échanges gazeux et une réduction significative du travail des muscles respiratoires, elle permettrait dans le cadre de la broncho-alvéolite virale de réduire le recours à la ventilation mécanique trachéale [1]. Dans notre série, la VNI choisie était soit le mode CPAP exclusif, soit le mode IPV en alternance avec le mode CPAP, soit encore le mode IPV en continu. 32 nourrissons ont bénéficié de VNI initiale dans notre série (11 en CPAP exclusive et 22 en IPV discontinuée ou continue). L'échec de la VNI traduit par le recours secondaire à l'intubation, tous modes confondus, a été de 18 %. Ce chiffre semble comparable aux séries françaises publiées avec d'autres techniques de VNI

[2-4]. Les durées de ventilation et de séjour en réanimation étaient plus courtes chez les enfants en VNI que chez les enfants en VI. Ces 2 paramètres étaient plus courts chez les enfants ventilés en CPAP seule que chez les enfants ventilés en IPV discontinu ou continu. En effet les enfants considérés comme plus sévères à l'arrivée en réanimation ou ceux qui s'aggravaient secondairement sous CPAP seule étaient ventilés en IPV. Notre série n'est pas assez importante pour affirmer que la VNI en CPAP ou en IPV réduit le recours à la ventilation trachéale, la durée de ventilation ou de séjour. Il n'existe pas d'études contrôlées permettant d'affirmer s'il existe réellement une réduction significative de recours à l'intubation trachéale et de ses complications, ou de la durée d'hospitalisation ou d'une amélioration du confort du malade [5].

Il n'existe pas à notre connaissance de publications rapportant l'utilisation de l'IPV dans la bronchiolite. Ce type de ventilation est utilisé dans plusieurs pathologies caractérisées par des sécrétions excessives (inhalations de fumées, atélectasies de l'enfant, maladies neuromusculaires, mucoviscidose, exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie obstructive de l'adulte) [6, 7]. La technique IPV permet non seulement d'appliquer une pression positive permanente des voies aériennes mais du fait de la percussion permet de drainer les sécrétions bronchiques distales, facilitant ainsi la levée de troubles de ventilation [8]. Cette technique semble donc intéressante dans la bronchiolite virale puisque c'est une infection virale des voies aériennes de petit calibre qui provoque une obstruction endoluminale par un œdème de la paroi bronchiolaire mais aussi par un bouchon muqueux. De plus, si nécessaire, des nébulisations de 2-mimétiques peuvent être administrées sans interrompre la ventilation ce qui optimise l'administration de ces médicaments et assure une bonne humidification des voies aériennes.

L'interface utilisée est une sonde d'intubation placée en position pharyngée par analogie avec les sondes de VNI mononasale. En effet, certaines interfaces (masque nasal) sont parfois mal tolérées par le nourrisson en détresse respiratoire aiguë. La position pharyngée de la sonde permet d'optimiser la technique en diminuant les fuites et améliorant la transmission intrapulmonaire des percussions. Nous n'avons pas observé de complications de ce type d'interface.

4. Conclusion

La VNI par IPV du fait de ses caractéristiques (pression positive permanente, drainage des sécrétions favorisé, possibilité d'administration de nébulisations) est une solution alternative efficace et bien tolérée à la CPAP conventionnelle dans le traitement des bronchiolites sévères du nourrisson.

Références

1. Beasley JM, Jones SE. Continuous positive airways pressure in bronchiolitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:1506-8.
2. Campion A, Huvenne H, Leteurtre S, et al. Ventilation non invasive des nourrissons ayant une infection respiratoire sévère à virus respiratoire syncytial : faisabilité et critères d'échec. *Arch Ped* 2006;13:1404-9.
3. Larrar S, Essouri S, Durand P, et al. Place de la ventilation non invasive nasale dans la prise en charge des broncho-alvéolites sévères. *Arch Ped* 2006;13:1397-403.
4. Javouhey E, Barats A, Richard N, et al. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive care Med* 2008; 34:1608-14.
5. Shah PS, Qhlsson A, Shash JP. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute respiratory failure in children. *Cochrane Data base Syst Rev* 2008;23: CD003699.
6. Antonaglia V, Lucangelo U, Zin WA, et al. Intrapulmonary percussive ventilation improves the outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using a helmet. *Crit Care Med* 2006;34:2940-5.
7. Yen Ha TK, Bui TD, Tran AT, et al. Atelectatic children treated with intrapulmonary percussive ventilation via a face mask: clinical trial and literature overview. *Pediatrics International* 2007;49:502-7.
8. Salim A, Martin M. High-frequency percussive ventilation. *Crit Care Med* 2005;33:5241-5.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Croissance, Indice de masse corporelle, Allaitement

La méthodologie des standards de croissance de l'Organisation Mondiale de la Santé et les principaux résultats de l'étude « multicentre growth reference »

World Health Organization child growth standards: background, methodology and main results of the Multicentre Growth Reference Study

A.-W. Onyango

Département de Nutrition, Organisation Mondiale de la Santé, 20, avenue Appia, CH-1211 Genève 27, Suisse

Les courbes de croissance représentent un outil essentiel pour s'assurer que les besoins physiologiques nécessaires à la croissance des enfants sont satisfaits.

En 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié de nouveaux standards permettant d'évaluer la croissance de la naissance à l'âge de 5 ans [1]. Ces standards de l'OMS ont été élaborés pour remplacer les courbes de référence internationales NCHS (*National Center for Health Statistics*)/OMS [2]. Ces courbes NCHS/OMS ne sont en effet pas adaptées pour évaluer la croissance d'enfants nourris au sein, car elles sont basées sur l'observation d'enfants pour la plupart non allaités, comme c'est d'ailleurs le cas pour de nombreuses courbes de croissance actuellement utilisées.

1. Pourquoi des nouveaux standards de croissance ?

Au début des années 1990, l'OMS a analysé les données portant sur la croissance d'enfants nourris au sein. Cette analyse a montré que la croissance des enfants nourris au sein et en bonne santé s'écartait notablement des courbes internationales de référence NCHS/OMS [3]. L'OMS en a conclu que les courbes de croissance NCHS/OMS ne décrivaient pas de façon satisfaisante la croissance physiologique, définie comme celle des enfants nourris au sein et qu'il fallait élaborer de nouveaux standards, basés sur une approche permettant de décrire comment les enfants doivent croître lorsqu'ils sont indemnes de maladies, nourris au sein et élevés dans de bonnes conditions d'hygiène. L'étude OMS multicentrique de la croissance (*Multicentre Growth Reference Study*) a été lancée en 1997 pour rassembler les données permettant la construction de ces nouvelles courbes de croissance basées sur des pratiques de santé optimales [4].

2. Conception de l'étude OMS multicentrique de la croissance

Cette étude s'est déroulée entre 1997 et 2003 dans 6 pays géographiquement très divers : Brésil, États-Unis d'Amérique, Ghana, Inde, Norvège, et Oman [4]. L'étude comportait un suivi longitudinal de la naissance à l'âge de 24 mois, couplé à une analyse transversale de la croissance chez des enfants âgés de 18 à 71 mois. Pour la composante longitudinale, les enfants étaient recrutés à la naissance et suivis à domicile, avec un total de 21 visites.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : pas de facteur de santé ou d'environnement connu pour avoir un effet négatif sur la croissance, mère acceptant de suivre les recommandations de l'OMS en matière d'alimentation (allaitement exclusif ou prédominant pendant au moins 4 mois, diversification alimentaire à l'âge de 6 mois, et poursuite de l'allaitement jusqu'au moins l'âge de 12 mois), mère non fumeuse, grossesse non gémellaire et absence de pathologie notable.

Les critères d'éligibilité pour la composante transversale étaient les mêmes que pour l'étude longitudinale, à l'exception des pratiques d'alimentation, où un minimum de 3 mois d'allaitement, exclusif ou non, était cependant requis. Une description détaillée de l'étude MGRS (*Multicentre Growth Reference Study Group*) et de son déroulement sur les 6 sites d'étude a été publiée [4].

3. Construction des standards de croissance OMS

Au total, 882 paires mères-enfants incluses dans l'échantillon longitudinal ont respecté totalement les critères d'alimentation infantile et d'absence d'exposition au tabac, et ont terminé la période de suivi de 24 mois. Ces 882 enfants respectant les contraintes de l'étude ont été retenus pour construire les standards OMS de la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans, combinés aux 6669 enfants âgés

* Auteur correspondant.
 e-mail : onyangoa@who.int

de 2 à 5 ans de l'étude transversale. Les données des 6 sites ont été fusionnées pour construire ces standards [5].

Les percentiles et les Z-scores des indices poids/âge, taille/âge, poids/taille et masse corporelle/âge ont été calculés pour les garçons et les filles âgés de 0 à 60 mois. Les tables et les courbes sont disponibles sur le site Internet de l'OMS (www.who.int/child-growth/en).

Les nouveaux standards de croissance de 2006 ne couvrant que la tranche d'âge 0-5 ans, il est indispensable de les étendre à des enfants plus âgés. En attendant la réalisation de ce projet, les références poids/âge, taille/âge, et indice de masse corporelle/âge établies de 0 à 5 ans ont été complétées jusqu'à l'âge de 19 ans [6] (www.who.int/growthref/en). Pour cela, les données de référence NCHS/OMS pour la croissance (1-24 ans) de 1977 ont été regroupées avec les données transversales des enfants âgés de 18-71 mois de manière à lisser la transition entre les 2 échantillons.

4. Aspects innovants des nouveaux standards

Les standards OMS de croissance ont été obtenus à partir d'enfants nourris au sein et élevés dans un environnement qui réduisait au minimum les contraintes pouvant peser sur la croissance, comme une alimentation inadaptée ou la maladie. Les mères avaient un mode de vie sain, et ne fumaient pas pendant et après leur grossesse.

Ces nouveaux standards intègrent l'allaitement au sein comme la norme physiologique et l'enfant allaité comme un modèle de croissance et de développement. L'échantillon provenant de 6 pays différents a permis de constituer une norme véritablement internationale, soulignant le fait que les enfants ont jusqu'à l'âge de 5 ans une croissance comparable dans les différentes régions du monde quand leurs besoins sont couverts, tant en termes de santé que d'alimentation.

Ces nouvelles références sont particulièrement utiles pour évaluer l'épidémie actuelle d'obésité de l'enfant. Jusqu'à 2 ans, la nature longitudinale de cette étude permet le développement de standards pour la vitesse de croissance, qui permettront l'identification précoce d'enfants à risque de dénutrition ou de surpoids.

5. Conclusion

Les courbes OMS fournissent un outil adapté à la mesure de la croissance rapide et variable de la petite enfance [7]. Elles démontrent que les enfants qui sont dans un environnement favorable et sont nourris suivant les recommandations de l'OMS ont, jusqu'à l'âge de 5 ans, une croissance étonnamment identique à travers le monde, en dépit de la diversité ethnique des populations [7]. Ceci indique que le même potentiel de croissance staturo-pondérale devrait être observé dans tous les pays. Ceci souligne également que les différences de mode de croissance peuvent être attribuées à différents facteurs comme l'absence d'allaitement au sein, une alimentation de complément pauvre en nutriments ou trop riche en énergie, des conditions d'hygiène insuffisantes, des services de santé déficients et/ou la pauvreté.

Une large diffusion de l'existence des nouvelles courbes, accompagnée d'une présentation de son contenu et des outils qu'il propose, doit se poursuivre [7].

Références

1. de Onis M, Garza C, Onyango AW, et al. WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:1-101.
2. Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, et al. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979;32:607-29.
3. WHO Working Group on Infant Growth. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. *Bull World Health Organ* 1995;73:165-74.
4. de Onis M, Garza C, Victora CG, et al. WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS): rationale, planning and implementation. *Food Nutr Bull* 2004;25(Suppl 1):S1-89.
5. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:56-65.
6. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660-7.
7. de Onis M, Garza C, Onyango AW et le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Les standards de croissance de l'organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. *Arch Pediatr* 2009;16:47-53.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Anthropométrie, Croissance, Allaitement

Nouveaux standards de croissance OMS : conséquences sur l'interprétation des mesures

Interpretation of the use of the new WHO growth standards

M.-F. Rolland-Cachera*, S. Péneau

INSERM, U557/ INRA, U1125/CNAM/ Université Paris 13 Bobigny, InVS, Bobigny, France

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2006 de nouveaux standards permettant d'évaluer la croissance des enfants de la naissance à l'âge de 5 ans [1,2].

L'OMS a réalisé l'étude « Multicentre Growth Reference Study » (MGRS), conduite dans 6 pays différents, après avoir constaté que la croissance des enfants nourris au sein et en bonne santé s'écartait des courbes internationales de référence NCHS/OMS. Les nouveaux standards montrent comment les enfants doivent croître lorsqu'ils sont élevés dans de bonnes conditions. Il existe de nombreuses courbes de référence et en pratique celles-ci sont généralement utilisées comme des standards. Ce sont d'une part des références internationales (NCHS, CDC, IOTF), utilisées dans un grand nombre de pays, en particulier ceux ne disposant pas de références locales. D'autre part, ce sont des références locales, nationales ou encore régionales, qui sont généralement réalisées à partir d'études transversales. Les études longitudinales sont réalisées le plus souvent sur de petits échantillons et ne peuvent donc pas être représentatives d'un pays. Cependant, ce sont les plus appropriées pour établir des références de croissance.

En France, les courbes de référence, figurant dans le carnet de santé, ont été établies à partir des données de l'étude séquentielle de la croissance accomplie par le Centre d'Etudes sur la Croissance et le Développement de l'Enfant – Section Française des études coordonnées par le Centre International de l'Enfance [3]. Les mêmes sujets ont été examinés depuis leur naissance (pour la plupart durant les années 1953-1954), jusqu'à l'âge adulte, soit jusqu'en 1979. Les méthodes de recueil des mesures anthropométriques étaient comparables à celles utilisées dans l'étude MGRS.

Le poids, la longueur en position couchée (jusqu'à 2 ans), la taille debout, et l'indice de corpulence selon l'âge des références françaises ont été comparés aux standards OMS entre la naissance et 5 ans [2, 4] en utilisant le logiciel « WHO anthro ». À la naissance, les références françaises sont proches des nouveaux standards OMS. Cependant, d'importantes différences apparaissent dès les premiers mois de vie. De 1 à 6 mois, toutes les valeurs françaises (longueur, poids et corpulence), sont inférieures à celles des standards OMS. Ensuite, la longueur puis la taille restent toujours inférieures aux standards. La corpulence par contre est plus élevée

après l'âge de 6 mois. En conséquence, l'utilisation des standards OMS à la place des références françaises conduirait à une augmentation du nombre d'enfants classés dans la catégorie petite taille à tout âge, dans la catégorie faible poids et faible corpulence les premiers mois de vie, et dans la catégorie surpoids après l'âge de 6 mois.

Le décrochage relevé au début de la vie entre les valeurs de référence françaises et les standards OMS a également été observé lorsque les valeurs de référence d'autres pays (Royaume-Uni, Pays-Bas, États-Unis) ont été comparées aux nouveaux standards.

Les différences observées peuvent s'expliquer par les dates de recueil des données (étude MGRS débutée environ 40 ans après l'étude française) ainsi que par les caractéristiques géographiques des populations et les modes d'alimentation, l'allaitement étant généralisé et exclusif pendant au moins 3 mois dans l'étude OMS, alors que le mode d'alimentation n'était pas un critère de sélection dans les autres études.

Les différences observées les premiers mois entre les courbes de poids des standards OMS et des autres pays (France, Royaume-Uni, Pays-Bas, États-Unis) sont semblables à celles observées entre les courbes de poids d'enfants allaités et d'enfants non allaités respectivement. Une étude a comparé le poids d'enfants allaités aux standards OMS d'une part et aux références CDC d'autre part [5]. Les mesures des enfants allaités étaient plus proches des standards OMS que des références CDC établies en grande partie à partir d'enfants non allaités.

En France, des études prospectives longitudinales, prenant en compte le mode d'alimentation, sont nécessaires pour évaluer la croissance actuelle des enfants français par rapport aux standards de l'OMS. Ces comparaisons sont facilitées par l'utilisation du logiciel disponible sur le site de l'OMS. Bien que les nouveaux standards ne couvrent que la tranche d'âges 0-5 ans, un travail plus récent a adapté les données NCHS pour les enfants de 5 à 19 ans [6]. Ces nouvelles valeurs devraient également être évaluées par rapport à d'autres références.

Depuis la publication des standards de l'OMS en avril 2006, plusieurs associations et comités ont recommandé l'utilisation des standards de l'OMS et de nombreux pays qui utilisaient les références NCHS ou des références nationales, utilisent maintenant les nouveaux standards ou envisagent de les adopter. Une large diffusion de l'existence du site (<http://www.who.int/childgrowth/en/>), avec une présentation de son contenu et des outils qu'il

* Auteur correspondant.

e-mail : mf.cachera@uren.smbh.univ-paris13.fr

propose, doit se poursuivre pour élargir leur utilisation, comparer les standards à d'autres références et comparer les différentes populations entre elles.

Références

1. de Onis M, Garza C, Onyango AW, et al. WHO Child Growth Standards. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:1-101.
2. de Onis M, Garza C, Onyango AW, et al. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. *Arch Pédiatr* 2008;16:47-53.
3. Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot MP. *Auxologie : méthode et séquences*. Paris, Md : Théraplix;1979.
4. Péneau S, Vergnaud AC, Deheeger M, et al. Anthropometric measurements of French children: comparison with the new WHO growth standards. 17th Annual Meeting of the European Childhood Obesity Group, Athens, 5-7 July 2007. *Obes Rev* 2007;8(suppl 3):22 (Abstract).
5. de Onis M, Garza C, Onyango AW, et al. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr* 2007;137:144-8.
6. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660-7.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Urgences, Échelle de tri

Mise en place d'une grille de critères de tri dans un service d'urgences pédiatriques

Trial scale implementation in a pediatric emergency department

M. Portas*, V. Brémond, P. Giraud, M.-E. Coste, J.-L. Jouve

Service des urgences pédiatriques, CHRU de Marseille, Hôpital d'enfants de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex, France

La fréquentation des urgences a explosé ces 20 dernières années avec une augmentation de 5 % par an en moyenne. Ce phénomène touche aussi bien les urgences adultes que les urgences pédiatriques, en particulier les samedis, dimanches et jours fériés. Cette augmentation pose un réel problème de santé publique tant au niveau du coût que de la prise en charge médicale des patients. En effet, plus la fréquentation augmente, plus le risque de faire attendre un patient, qui nécessite des soins urgents, devient important.

De multiples voies ont été explorées dans le but de fournir la meilleure prise en charge possible aux patients. Parmi celles-ci, la mise en place de critères de tri est préconisée. Ces critères de tri permettent à l'infirmière d'accueil et d'orientation (IAO) d'établir un ordre de gravité parmi les patients afin que les plus graves puissent être vus en priorité.

1. Élaboration de l'outil pédiatrique de tri

Jusqu'en 2003, les urgences pédiatriques de l'hôpital de la Timone à Marseille, dont le nombre de passages a évolué de 14 000 entrées par an au début des années 80 à 33 000 actuellement, ne possédaient pas un tel outil. Le tri se faisait de manière subjective par l'IAO selon son expérience et ses connaissances.

La crainte permanente, tant pour les médecins que pour les infirmières, était d'ignorer une urgence réelle, en particulier les jours de grande affluence, et de faire attendre de façon anormale et délétère des enfants atteints de pathologie grave ou nécessitant un traitement rapide.

L'IAO par sa position et sa fonction se trouve la première confrontée à l'accueil des patients et doit faire face à des parents parfois agressifs et angoissés. Son devoir est d'accomplir cet accueil avec efficacité et empathie. En cas d'affluence, sa tâche est difficile car elle est constamment sollicitée par les médecins du service dont elle est l'interlocutrice principale quand les autres infirmières sont occupées par des soins, mais également par les parents ou les autres intervenants du service. Elle a en charge de prévenir le médecin lors de la réception d'enfants amenés par le SMUR ou le SAMU. Elle

oriente les autres en salle d'attente après avoir noté sur la fiche infirmière le motif d'entrée ainsi que toutes les informations administratives utiles.

Son rôle est donc essentiel. Afin d'améliorer la prise en charge des enfants et d'éviter au maximum les erreurs, deux médecins des urgences et une dizaine d'infirmières ont réfléchi ensemble sur l'élaboration de critères objectifs de tri en s'inspirant de travaux faits par d'autres services d'urgence et en particulier par des équipes canadiennes.

Après avoir étudié les différentes grilles de tri déjà existantes [1-7], le groupe a préféré élaborer sa propre grille en ne retenant, pour plus de facilité, que trois niveaux de gravité contrairement à la majorité des grilles qui en comptent cinq. Cette grille permet au moyen d'un interrogatoire simple et rapide de définir des stades de gravité allant de l'urgence vitale à la simple consultation afin d'aboutir à une prise en charge médicale immédiate ou très rapide des vraies urgences. Une codification de gravité décroissante a été définie en fonction des symptômes les plus fréquemment rencontrés dans les urgences pédiatriques. Les stades sont les suivants :

- stade I : prise en charge immédiate, directement par un médecin senior ou un interne ;
- stade II : prise en charge dans la 1/2 heure après l'arrivée ;
- stade III : prise en charge si possible dans les 2 heures.

Les enfants classés en stade II et III sont le plus souvent pris en charge par un étudiant hospitalier avant d'être réexaminés par un interne ou un médecin senior.

Tous les symptômes ont été classés par stades et par appareils en séparant la médecine de la chirurgie et ont été regroupés sous forme d'un tableau qui se trouve au niveau du bureau d'accueil (tableau I).

2. Tableau de tri

Le tableau se situe sur le bureau de l'infirmière d'accueil, sous verre. L'IAO peut facilement le consulter afin de l'aider à déterminer le stade de gravité de l'enfant en fonction de l'interrogatoire des parents et des constantes prises à l'arrivée (température, saturation en O₂, etc.).

* Auteur correspondant.
e-mail : michele.portas@mail.ap-hm.fr

Tableau I
Grille de tri pédiatrique

CRITÈRES MÉDECINE		
FIÈVRE		
STADE 1	STADE 2	STADE 3
Âge < 3 mois	Température > 40°C	Grands enfants
Purpura (éruption ne s'effaçant pas à la vitropression)	3 mois < âge < 2 ans	Fièvre bien tolérée
Signes méningés : raideur de la nuque, photophobie	Antécédents de convulsion fébrile	Fièvre prolongée
Vomissements.	Symptômes associés : troubles respiratoires, troubles digestifs	
Troubles hémodynamiques : pâleur, cyanose, altération de l'état général, marbrures	Asthénie intense.	
Hypothermie.	Frissons.	
	Hypotonie.	
	SYMPTOMATOLOGIE RESPIRATOIRE	
STADE 1	STADE 2	STADE 3
Âge < 3 mois	Dyspnée expiratoire : bronchiolite, asthme, antécédents d'asthme grave	Toux prolongée bien supportée
Détresse respiratoire : apnée, arrêt respiratoire, étouffement et salivation, battement des ailes du nez	Dyspnée inspiratoire : laryngite	Toux nocturne
Difficultés d'élocution	Signes respiratoires et/ou – fièvre, – antécédents cardiaques	Nez qui coule sans signe associé
Saturation < 92 %		Douleurs thoraciques isolées
Notion de corps étranger + signes respiratoires		Toux simple.
Allergie + signes respiratoires et œdème		
	SYMPTOMATOLOGIE NEUROLOGIQUE	
STADE 1	STADE 2	STADE 3
Coma	Céphalées et/ou température	Céphalées banales
	Autre signe neurologique	
	Vomissements en jet.	
Convulsions en cours	Paralyse faciale	Spasmophilie
Mouvements anormaux	Malaise	Épileptique connu ne convulsant plus
Troubles de la conscience	Convulsions avec retour à l'état normal	Vertiges
Raideur méningée	Troubles moteurs	
Syndrome extra pyramidal (Primpéran®)	Troubles de l'équilibre	
	SYMPTOMATOLOGIE DIGESTIVE	
STADE 1	STADE 2	STADE 3
Enfant < 3 mois	Vomissements ou diarrhée et/ou : – Âge inférieur à 2 ans, – Température, – Symptôme > 48 heures	Vomissement isolé. Diarrhée isolée > 2 ans Autre douleur abdominale Constipation Régurgitation Ictère
Signes de DHA : – Altération du teint, – Soif, – Yeux cernés, – Fontanelle déprimée, – Enfant geignard	Avis chirurgical = douleurs abdominales et/ou : – Malaise, – Changement de teint, – Douleurs paroxystiques, – Altération de l'état général, – Fièvre	
Vomissements fécaloïdes ou bilieux		
Vomissements en jet		
Intolérance alimentaire absolue		
	O.R.L	
STADE 1	STADE 2	STADE 3
Otalgie hyperalgique	Epistaxis en cours otorragie Suspicion ethmoïdite (œdème orbitaire + douleur + fièvre)	Otalgie sans fièvre « rhume » Odynophagie Epistaxis ne saignant plus Otorrhée simple

Tableau I
Grille de tri pédiatrique (suite)

STOMATOLOGIE/OPHTALMOLOGIE		
STADE 1	STADE 2	STADE 3
Corps étranger intra oculaire	Stomatite	Conjonctivite
Projection de liquide caustique intra oculaire	Abcès dentaire	Orgelet
Traumatisme oculaire	Traumatisme dentaire	Chalazion
	Suspicion ethmoïdite (œdème orbitaire + douleur + fièvre)	
DERMATOLOGIE		
STADE 1	STADE 2	STADE 3
Purpura	Éruption prurigineuse	Eczéma nourrisson
Echymoses multiples non traumatiques	Éruption fébrile	Éruption nourrisson non fébrile
Urticaire + signes respiratoires et/ou œdème	Varicelle	Herpès labial (« bouton de fièvre »)

Des clayettes de couleurs différentes (blanches pour la médecine et bleues pour la chirurgie) ont été installées sur le mur derrière l'infirmière d'accueil. Ces clayettes, séparées en colonnes pour différencier les trois stades de gravité, reçoivent les dossiers dès que l'infirmière d'accueil a terminé l'interrogatoire. Ce système permet de connaître, à tout moment, le nombre d'enfants présents dans les urgences et leurs stades de gravité.

3. Évaluation de l'outil de tri

Une évaluation de la grille de tri [8] a été faite durant une période d'un mois en hiver et a porté sur le délai d'attente du patient en fonction du stade attribué par l'IAO à son arrivée et sur la corrélation entre le stade attribué par les IAO en contact avec les patients, en condition de stress et celui donné a posteriori par les médecins d'après le recueil des données.

L'intervalle de temps, pour chaque stade, entre l'entrée aux urgences et la prise en charge du patient est en moyenne de 20 min pour le stade I, 32 min pour le stade II et 43 min pour le stade III.

La corrélation entre le stade attribué par l'infirmière et celui attribué par le médecin varie en fonction des stades. Elle est très bonne pour les stades I (91 %), et II (87,5 %) mais médiocre pour le stade III où elle n'est que de 63,6 %. La discordance est essentiellement due à une surestimation de la gravité (17,2 %) alors que la sous-évaluation n'est que de 4,2 %.

La corrélation entre la classification effectuée par l'infirmière et la lecture par le médecin révèle donc que la classification a été parfaitement assimilée par l'IAO avec cependant une tendance à la surévaluation des stades de gravité de l'ensemble de la cohorte. Le pourcentage de sous-évaluation, notamment pour le stade I est faible. Les patients les plus graves sont donc examinés en priorité sans délai d'attente délétère ce qui reste l'objectif prioritaire.

4. Conclusion

La création et l'utilisation d'une grille de critères de tri consultable à l'accueil, ont pour but d'aider les IAO à effectuer un tri sur des critères objectifs et de permettre aux enfants les plus graves d'être vus et traités en priorité sans attente délétère.

La mise en place du tri infirmier a eu par ailleurs deux autres incidences bénéfiques : l'augmentation de la satisfaction et de la patience des familles, probablement du fait des explications fournies par l'IAO sur le déroulement des soins et des délais d'attente prévisibles et l'impression de tous les acteurs soignants d'une meilleure organisation et d'une meilleure gestion des flux.

Références

- Cheung WWH, Heeney L, Pound JL. An advance triage system. *Accid Emerg Nurs* 2002;10:10-6.
- Considine J, Sandra A, LeVasseur, et al. Development of physiological discriminators for the Australasian Triage Scale. *Accident and Emergency Nursing* 2002;10:221-34.
- Cronin JG. The introduction of the Manchester Triage scale to an emergency department in the Republic of Ireland. *Accident and Emergency Nursing* 2003;11:121-5.
- Beveridge R, CAEP issues. The Canadian Triage and Acuity Scale: a new and critical element in health care reform. *Canadian Association of Emergency Physicians. J Emerg Med* 1998;3:507-11.
- Legrand A, Thys F, Vermeiren E, et al. Validation of a triage scale: first step in patient admission an emergency service models. *Rech Soins Infirm* 2003;72:145-9.
- Durojaiye L, O'Meara M. A study of triage of pediatric patients in Australia. *Emerg Med* 2002;14:67-76.
- Gouin S, Gravel J, Devendra K, et al. Evaluation of the Paediatric Canadian Triage and acuity Scale in a pediatric ED. *Am J Emerg Med* 2005;23:243-5.
- Portas M, Firiloni JD, Bremond V et al. Etude de l'impact d'une grille de critères de tri utilisée à l'accueil d'un service d'urgence pédiatrique. *Arch Pediatr* 2006;13:1507-13.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Urgences, Soins sub-optimaux,
Erreurs diagnostiques

Approche clinique raisonnée pour réduire les erreurs diagnostiques aux urgences

Improving clinical practice to reduce diagnostic errors in pediatric emergencies

A. Martinot*, M. Aurel, T. Heuclin, F. Dubos

*Pédiatrie générale, urgences et maladies infectieuses, Pôle Enfant et Pôle de l'Urgence, CHU Lille
et Université de Lille 2, 2, avenue O.-Lambret, 59037 Lille Cedex, France*

L'exercice médical aux urgences expose particulièrement aux erreurs diagnostiques avec pour risque principal le retard d'un traitement efficace dans les situations d'urgence thérapeutique, mais aussi des risques d'explorations et de traitements inutiles voire néfastes. La fréquence des erreurs peut être diminuée par une meilleure connaissance des situations les plus à risque, des causes d'erreur de diagnostic ou de sous-estimation de la gravité, et par une évaluation régulière de la qualité de la démarche diagnostique aux urgences.

1. Les situations les plus à risque d'erreur diagnostique

Une revue systématique de la littérature des plaintes en pédiatrie nous a permis d'identifier les principales situations à risque d'erreur à partir de six articles, tous issus de données nord-américaines, et d'une compilation de 227 cas exposés dans la rubrique « *legal briefs* » de *Pediatric Emergency Care* [1]. Les nourrissons de moins de 2 ans sont les plus exposés et représentaient entre 32 et 52 % des cas selon les études. Les affections les plus souvent en cause étaient les méningites et gastroentérites chez les nourrissons, plus les syndromes occlusifs et les pneumopathies jusque 5 ans, les appendicites et les traumatismes après 5 ans auxquels se rajoutaient les torsions testiculaires après 12 ans. Méningites, appendicites et traumatismes représentaient 43 % des plaintes dans les services d'urgences. Les conséquences des erreurs étaient plus graves dans les tranches 0-2 ans et 3-5 ans avec respectivement 87 % et 96 % de décès ou de séquelles majeures rapportés contre 63 % entre 6 et 18 ans, s'expliquant par les différences de diagnostic mentionnées [1,2].

2. Les principales causes des erreurs d'évaluation de la gravité

Les signes de gravité sont identifiés par l'interrogatoire et l'inspection de l'enfant. La nécessité de reconnaître la gravité au téléphone pour déterminer l'urgence d'examiner l'enfant est fréquente. La difficulté de l'entretien téléphonique justifie un

interrogatoire structuré. Le plan conseillé pour apprécier la gravité d'un symptôme est d'évaluer la gravité : 1) du symptôme lui-même ; 2) du terrain ; 3) des causes possibles. Des guides ou livres d'aide à l'orientation sont utiles [3,4]. L'analyse du comportement (contact avec les parents, qualité des pleurs, rapports au jeu, à l'alimentation), de la respiration, et de la coloration représente les bases de cette évaluation par les parents.

La sous-estimation de la gravité provient le plus souvent d'une insuffisance de prise en compte des signes essentiels que sont une tachycardie, une polypnée (qui doivent toujours être mesurées et notées), un état d'agitation (signe d'hypoxémie, d'hypercapnie ou d'état de choc débutant). L'inspection de l'enfant et particulièrement l'appréciation du comportement spontané de l'enfant est un temps essentiel (vigilance, motilité spontanée et tonus, intérêt pour les parents), puis coloration (\pm éruption), respiration (fréquence, ampliation thoracique, signes de lutte), existence de sueurs, de cernes oculaires sont évalués. Chez le jeune enfant, cette inspection s'effectue l'enfant dans les bras de ses parents durant tout l'interrogatoire pour limiter le risque de pleurs gênant l'évaluation. Les évaluations systématisées des fonctions respiratoires (fréquence respiratoire, puis ampliation thoracique, signes de lutte, signes d'hypoxémie, signes d'hypercapnie) et circulatoires (fréquence cardiaque, pouls, perfusion centrale, perfusion cutanée, pré-charge, pression artérielle) permettent une évaluation fiable de la gravité.

3. Les principales causes des erreurs de diagnostic

Les erreurs de diagnostic résultent du mauvais respect d'une ou plusieurs étapes de la démarche diagnostique qui sont successivement la caractérisation du symptôme d'appel (celui motivant la consultation), la recherche et la caractérisation des symptômes associés, l'élaboration des hypothèses diagnostiques, la reprise de l'interrogatoire selon chacune des hypothèses diagnostiques, l'examen clinique guidé selon ces hypothèses, la détermination des probabilités pré-test des différents diagnostics, l'interprétation d'examen complémentaires éventuels et la détermination des probabilités post-test [5]. Deux causes sont particulièrement fréquentes : l'omission d'un symptôme associé et l'omission d'une hypothèse diagnostique [5].

* Auteur correspondant.
e-mail : amartinot@chru-lille.fr

3.1. Les erreurs par insuffisance d'évaluation d'un symptôme

Le recueil et la caractérisation précise du symptôme d'appel, celui motivant la consultation, et des autres symptômes associés constituent les points de départ essentiels d'une approche clinique de qualité. Une première étape nécessite de vérifier que les termes employés par les parents correspondent à la définition médicale de ce symptôme (diarrhée alors qu'il n'y a eu qu'une selle liquide, fièvre alors que la température est restée inférieure à 38°C). Les symptômes peuvent être insuffisamment caractérisés : le caractère bilieux de vomissements est omis, une fièvre prolongée nécessite qu'elle ait été observée quotidiennement.

3.2. Les erreurs par mauvaise interprétation d'un symptôme

Le symptôme peut d'emblée égarer vers une localisation erratique de l'affection (douleurs abdominales d'une pneumopathie), ou être atypique à certains âges (hypotonie axiale et non raideur méningée des méningites du nourrisson, symptômes d'occlusion fébrile dans l'appendicite du nourrisson).

3.3. Les erreurs par omission d'un symptôme

L'omission d'un symptôme associé du fait d'un interrogatoire incomplet constitue une cause majeure d'erreur diagnostique. Le symptôme peut être omis car fugace (arrêt précoce de la toux et de tout signe respiratoire après inhalation d'un corps étranger endobronchique) ou masqué par un traitement symptomatique. Les symptômes les plus fréquemment associés au symptôme d'appel doivent être systématiquement recherchés. Un moyen efficace de compléter cette recherche est de remonter au début du premier symptôme décrit puis de demander « et la veille, était-il comme d'habitude ? » permettant aux parents d'exprimer spontanément un nouveau symptôme. Depuis ce premier jour du premier symptôme, on précise chronologiquement la persistance chaque jour de chaque symptôme.

3.4. Les erreurs par omission d'une hypothèse diagnostique

L'omission d'une hypothèse diagnostique, plus fréquente que sa méconnaissance, constitue la deuxième grande cause d'erreur diagnostique du fait de tableaux étiologiques mal ordonnés ou insuffisamment connus. Les ouvrages de diagnostics différentiels ne comportent généralement que des listes de causes certes complètes mais non hiérarchisées et difficiles à retenir. C'est souligner l'importance de constituer des tableaux étiologiques bien ordonnés pour chacun des principaux symptômes. Le point le plus important est que figurent en tête de chacune des colonnes les affections graves, urgentes et traitables. Les colonnes peuvent représenter des grandes classes de causes (infectieuses, traumatiques, toxiques, métaboliques... par exemple pour le tableau des convulsions occasionnelles), ou des causes chirurgicales et médicales avec des sous-classes topographiques (abdominales/extra-abdominales) comme dans l'exemple des douleurs abdominales. La présentation du tableau doit favoriser une mémorisation photographique. Cet ordonnancement permet de passer systématiquement en revue les différentes causes et de poser pour chacune les questions appropriées, avant, dans un second temps, de guider l'examen de façon adaptée.

4. Les erreurs par mauvaise interprétation du résultat d'un examen complémentaire

La démarche probabiliste est la règle dans la plupart des situations rencontrées aux urgences, et la décision médicale dépend rarement du seul résultat d'un examen complémentaire, mais d'une expertise plus complexe prenant en compte les critères cliniques (prévalence de l'affection, facteurs de risque, caractéristiques cliniques de l'enfant) qui déterminent la probabilité pré-test [6]. L'utilité d'un examen complémentaire est sa capacité à permettre une décision fondée sur une modification pertinente de la probabilité pré-test : probabilité post-test suffisamment élevée pour débiter un traitement sans réaliser d'autre examen ? Ou suffisamment faible pour ne pas retenir le diagnostic ? Dans la pratique, deux valeurs rendent bien compte de l'utilité potentielle d'un examen pour faire évoluer significativement la probabilité du diagnostic dans le sens de le conforter (rapport de vraisemblance positif) ou de l'éliminer (rapports de vraisemblance négatif) [6].

5. Les erreurs par absence d'anticipation d'une aggravation secondaire

L'exercice aux urgences pédiatriques amène à examiner de nombreux enfants présentant des symptômes fréquents d'affections le plus souvent sans gravité, mais ayant le potentiel de se compliquer très rapidement. Le risque d'aggravation secondaire doit donc être constamment apprécié, notamment avant tout retour au domicile. Les situations suivantes doivent amener à être particulièrement attentifs compte-tenu du risque important de survenue rapide d'une complication grave, essentiellement chez le nourrisson (et d'autant plus que celui-ci est plus jeune) : fièvres (méningite, sepsis), gastro-entérite (choc par déshydratation), polypnée, cris et refus du biberon (syndromes occlusifs), traumatismes crâniens (hématomes intra-crâniens). Dans toutes ces situations, la complication peut survenir très précocement après l'examen de l'enfant. Il convient donc d'apprécier le risque que les parents puissent ne pas la reconnaître à temps : niveau de compréhension des parents, possibilités pour ceux-ci de réagir (téléphone, véhicule). Les conseils de surveillance et les indications les plus précises possibles de consulter de nouveau sont essentiels : ils doivent être simples et faciles à apprécier pour les parents, mentionnés sur le document de sortie qui leur est remis. L'intérêt de lire avec eux puis de leur remettre des « fiches conseils » pour les affections les plus fréquentes est supérieur à des explications isolées ou à un document remis sans lecture préalable. Les preuves d'un examen clinique avec l'indication des signes négatifs sont des précautions essentielles vis à vis du risque médico-légal.

6. L'évaluation de l'approche diagnostique aux urgences

La qualité de la démarche diagnostique peut être évaluée à l'échelon individuel face à des cas cliniques simulés : pertinence et ordre (qualité du plan) des questions, nombre de symptômes identifiés et qualité de leur description, nombre et classification des hypothèses diagnostiques après l'interrogatoire puis l'examen, ordre des examens complémentaires. La qualité du raisonnement probabiliste peut être évaluée par les tests de concordance de script. À l'échelle du service, la qualité du dossier peut être évaluée selon un référentiel de l'HAS sous forme d'une grille de 39 critères

d'évaluation. Le développement de dossiers de soins informatisés aux urgences permet de respecter la signature et la datation de chaque prescription et réalisation d'examen. L'évaluation de la mention des signes négatifs importants (ex : pas d'anomalie du comportement, de signes de méningite, de purpura lors d'une consultation pour fièvre) et des signes devant amener à consulter de nouveau est essentielle. Des procédures d'analyse systématique des plaintes, ou des erreurs diagnostiques survenues permettent d'améliorer la qualité de la démarche diagnostique. L'analyse des causes de consultations itératives précoces aux urgences permet d'évaluer le bien fondé des indications de sortie. La mise en place de ces procédures d'évaluation constitue d'excellents exemples d'évaluation des pratiques professionnelles aux urgences.

7. Conclusion

Un interrogatoire structuré et chronologique remontant au premier symptôme puis déclinant les principales hypothèses diagnostiques en privilégiant les urgences thérapeutiques, une inspection détaillée de l'enfant, une évaluation systématisée de son état respiratoire et circulatoire (en notant les fréquences

cardiaque et respiratoire), des conseils écrits de surveillance constituent les fondements d'une approche clinique limitant les risques d'erreurs diagnostiques aux urgences.

Références

1. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Aurel M, et al. Epidemiology of malpractice lawsuits involving children with emergencies. *Acta Paediatr* 2008;97:1486-91.
2. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA. What pediatricians should know about child-related malpractice payments in the United States. *Pediatrics* 2006;118:464-8.
3. Chevallier B, Sznajder M ed. Pédiatrie par téléphone, Aide à l'orientation. Paris, Groupe de pédiatrie générale, Société Française de Pédiatrie 2006.
4. Schmitt BD ed. Pediatric telephone advice. Philadelphia, Lippincott-Raven 1999.
5. Martinot A, Aurel M, Dubos F, et al. Symptômes pièges et analyse des erreurs diagnostiques aux urgences. *Arch Paediatr* 2006;13:822-4.
6. Martinot A, Aurel M, Dubos F. Evaluation des performances des tests de diagnostic rapide. *Arch Paediatr* 2007;14:524-6.

REPRODUCTION INTERDITE

ELSEVIER
MASSONGestion maîtrisée des risques
aux urgences pédiatriques

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Urgences, Erreurs de prescription

Gestion maîtrisée des risques aux urgences pédiatriques : réduire les erreurs de prescription

Improving safety environment in paediatric emergency care:
to reduce medication errors

B. Chevallier*, V. Soussan, Z. El Ammar, C. Stheneur

*Service de pédiatrie et des urgences pédiatriques, Hôpital Ambroise Paré, APHP,
9, avenue du Général de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France*

La politique de gestion des risques occupe une place importante dans le processus d'assurance-qualité et d'amélioration des soins. La pédiatrie d'urgence constitue une activité à risque pour les établissements et les praticiens exerçant cette mission spécifique. S'il est vain d'espérer zéro faute (l'erreur humaine est toujours possible dans la dispensation des soins), la fréquence et la gravité des erreurs peuvent être réduites en ayant recours à des approches systématiques. La prévention des erreurs de prescription illustre parfaitement cette démarche de prévention du risque. La fréquence des erreurs de prescription ou d'administration médicamenteuse a conduit, depuis une décennie, de nombreuses équipes d'urgences pédiatriques à développer des stratégies évaluées de prévention des erreurs médicamenteuses.

1. Le poids des erreurs médicamenteuses aux urgences pédiatriques

L'erreur médicamenteuse (EM) se définit comme tout événement prévisible résultant de la mauvaise utilisation du médicament. Il s'agit d'erreurs survenant à toutes les étapes du circuit du médicament (prescription, dispensation, administration et observance), impliquant tous les professionnels de santé et le patient [1]. Ces EM peuvent être potentielles si elles sont détectées et corrigées avant l'administration, par l'intervention d'un autre professionnel de santé. Si la majorité des EM sont sans conséquences notables, certaines peuvent être dramatiques et entraîner la mort de l'enfant ou des séquelles lourdes. Les conséquences d'une EM chez l'enfant sont multiples : médicales (morbi-mortalité), économiques et médico-légales [2]. La littérature rapporte ainsi des décès secondaires à des administrations inadéquates de médicaments à haut risque (quinine, perfusion de potassium, sérum glucosé sans électrolytes, médicaments anti-arythmiques, insuline, antimitotiques ou anti-coagulants) [1,3]. La prévalence des EM en pédiatrie varie selon les auteurs nord-américains de 5 à 9 % et sont, dans 75 % des cas, des erreurs de prescription : les unités d'urgence, de soins intensifs et les

services de néonatalogie sont les lieux les plus à risque [1,2]. L'absence de registre installé des incidents de prescription rend imprécise toute connaissance de ce problème dans les services d'urgences pédiatriques.

2. Les différents facteurs possiblement impliqués dans la survenue d'une EM

Ils sont analysés dans l'étude analytique de Vincent et al [4]. Y figurent notamment la rotation fréquente des personnels infirmiers, l'absence d'encadrement (ou de référent), la difficulté de communication médecin-personnel soignant. Le rôle du stress, de la nécessité de gestes et/ou de décisions rapides explique la surexposition des unités d'accueil des urgences et des soins intensifs pédiatriques. Une formation insuffisante des médecins les plus jeunes à la prescription et des soignants aux préparations (dosage, calcul, conditionnement) et à l'administration est retrouvée dans la littérature. Des problèmes de stockage (lieux inappropriés, formes galéniques adultes, proximité de formulations différentes d'un même produit) sont souvent mis en avant [3, 5].

3. Les stratégies de prévention sont complémentaires et doivent être associées

3.1. Analyse des erreurs précédentes

L'analyse des incidents critiques, qu'ils aient ou non des conséquences fâcheuses, permet de comprendre les conditions qui sont à l'origine d'une erreur ou d'un risque d'erreur ainsi que ses facteurs contributifs. Un protocole d'enquête sur les incidents cliniques en milieu de soins est proposé par une équipe anglo-saxonne et peut servir de modèle dans l'analyse des erreurs médicamenteuses aux urgences pédiatriques [4]. Ce protocole permet d'examiner la succession d'événements conduisant à l'accident. Sont ainsi analysés, les problèmes directement liés aux soins (actions ou omissions commis par le personnel dans le processus de soins), les caractéristiques du patient (contexte clinique, gravité, observance), les facteurs contributifs spécifiques

* Auteur correspondant.
e-mail : bertrand.chevallier@apr.aphp.fr

(contexte organisationnel, défaut de communication entre le prescripteur et le personnel infirmier, situation de stress, expériences des professionnels présents) ou généraux (répétition des incidents indiquant la remise en question des protocoles cliniques, de l'adéquation entre le personnel soignant et la charge de travail). La généralisation d'infirmières « encadrantes » est jugée pertinente [6] et devrait être proposée dans notre organisation de soins. Les retours d'information et la diffusion des résultats de l'enquête accroissent la sensibilisation aux erreurs et facilitent les améliorations « systémiques » destinées à réduire ou éliminer les erreurs de médication [3, 5].

3.2. Formation des prescripteurs

Une corrélation nette existe entre le niveau d'expérience du prescripteur et le risque d'erreur de prescription [6]. Une formation continue à la prescription maintient dans la durée le bénéfice de l'expérience [2, 6]. Des recommandations ont été émises par certaines sociétés savantes nationales et celles assez précises de l'Académie américaine de Pédiatrie [7] et la Société Américaine des Pharmaciens Hospitaliers [5] méritent d'être enseignées. La rédaction, la distribution, l'enseignement de protocoles spécifiques, toujours disponibles est encouragée ; une liste de médicaments « exceptionnels » en raison de la rareté de leur prescription ou de leur gravité potentielle d'erreur de leur prescription devrait faire l'objet d'un document spécifique précisant les indications, la DCI, les dénominations commerciales, leurs présentations, la dose unitaire/kg de poids, le nombre de prises quotidiennes, la surveillance [5]. L'affichage de ce document dans les bureaux de soins, sa diffusion « éclairée » auprès des prescripteurs et des infirmières sont reconnus comme l'expression d'une démarche efficace. Les soignants doivent pouvoir se sentir libres de refuser une prescription illisible, ambiguë ou inhabituelle. Cette possibilité devrait être mieux enseignée dans les Instituts de formation aux soins infirmiers [5, 7].

3.3. Conditions de la prescription

Un environnement calme, un lieu dévolu aux activités de prescription sont autant de conditions permettant une prescription adéquate. La nécessité d'une pièce calme vaut également pour le personnel infirmier au moment de la préparation d'une perfusion, d'une dilution médicamenteuse ou de la préparation d'une chimiothérapie [5]. Le principe d'une double prescription pour les médicaments les plus à risques est discuté à l'instar des protocoles de chimiothérapie [8].

3.4. Prescription électronique (PEL)

La PEL permet aux professionnels de santé de rédiger les ordonnances à partir d'un support électronique. Ce logiciel permet la gestion électronique du dossier et peut être relié à d'autres systèmes informatiques à partir d'un réseau. L'évolution du concept a permis l'élaboration de systèmes d'alerte permettant de détecter des problèmes réels ou potentiels. Parallèlement ont été élaborés des outils d'aide à la décision (OAD) recommandant le traitement le plus approprié en fonction des données connues sur le patient et d'algorithmes validés d'analyse. L'impact le plus fort est noté lorsque la PEL est combinée à l'OAD [9]. L'organisation actuelle des établissements hospitaliers conduit à réduire les stocks de médicaments à l'intérieur des services et s'oriente vers une distribution centralisée des médicaments avec une préparation personnalisée. Il reste cependant au sein des services d'accueil

des urgences, des armoires (ou chariots) à pharmacie comprenant des médicaments « dits d'urgence ». Certaines précautions peuvent réduire le risque d'erreur : élimination des médicaments inutiles, séparation claire des préparations aux concentrations différentes, rangement spécifique des préparations en fonction de la voie d'administration [5].

4. La gestion de l'erreur aux urgences et son implication médico-légale

L'erreur étant commise, les soins appropriés étant donnés à l'enfant, la conduite de la relation avec la famille influe sur la nature des suites médico-judiciaires [10]. L'analyse des diverses situations rencontrées permet d'identifier certaines conditions, qui lorsqu'elles sont réunies, facilitent les relations avec la famille :

- la transparence : l'erreur, sa nature, son mécanisme, les conditions de sa survenue, les conséquences doivent être rapidement communiquées à la famille ;
 - la continuité de l'information : évolution clinique de l'enfant, résultats des examens complémentaires part des entretiens répétés avec la famille tout au long de l'hospitalisation de l'enfant, la délivrance de l'information par le responsable de l'Unité.
- Ces éléments sont jugés pertinents dans l'analyse de Vincent et al. [5].

5. Conclusions et perspectives

La prise en charge des enfants par les praticiens des urgences relève de l'exercice d'une médecine exigeante, de discernement et de prudence que le cadre technique et institutionnel contrarie. Le temps du médecin des urgences n'est pas celui des enfants. La réduction des accidents est devenue une exigence de la Société. Ce contexte propre à la médecine d'urgence, la part croissante des questions d'organisation dans la survenue d'événements indésirables incitent à la production de référentiels, de recommandations sous forme d'outils intégrés disponibles et hiérarchisés. L'exemple anglais, appliqué en Australie (Nouvelles Galles du sud) est l'illustration de la volonté d'une gestion des risques aux urgences : cette démarche implique une identification des risques (analyse transversale), la généralisation d'enquêtes de morbi-mortalité, le développement d'outils d'aide à la décision, la réorganisation des services dans le souci constant d'une démarche-qualité, le développement de la certification, de l'accréditation, de la formation médicale continue, la promotion de l'information des familles dans le but de les impliquer dans l'effort de gestion des risques. Ce n'est qu'à ce prix que les risques inhérents à l'activité d'urgences pédiatriques pourront être progressivement maîtrisés.

Références

1. Landrigan CP. The safety of inpatient pediatrics: preventing medical errors and injuries among hospitalized children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:979-93.
2. Otero P, Leyton A, Mariani G, et al. Medication errors in pediatric in patients: prevalence and results of a prevention program *Pediatrics* 2008;122:e737-43.
3. Fortescue EB, Kaushal R, Landrigan CP, et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 2003;111:722-9.

4. Vincent C, Taylor-Adams S, Chapman EJ, et al. How to investigate and analyse clinical incidents: clinical risk unit and association of litigation and risk management protocol? *BMJ* 2000;320:777-81
5. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals *Am J Hosp Pharm* 1993;50:305-14.
6. Franklin BD, O'Grady K, Donyai P, et al The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: a before-and-after study. *Qual Saf Health Care* 2007;16:279-84.
7. American Academy of Pediatrics. Prevention of medication errors in the pediatric inpatient setting. *Pediatrics* 2003;112:431-5.
8. Sammons H, Conroy S. How do we ensure safe prescribing for children? *Arch Dis Child* 2008;93:98-9.
9. Donyai P, O'Grady K, Jacklin A. The effects of electronic prescribing on the quality. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:230-7.
10. Keatings M, Martin A, Mc Callum A, et al. Medical errors: understanding the parent's perspective. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:1079-89.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Urgences, Qualité des soins

Protocoles aux urgences : intérêts et limites

Clinical practice guidelines in the Pediatric Emergency Department

G. Chéron*, G. Patteau, H. Chappuy, V. Nouyrigat

Université Paris Descartes, Service des urgences pédiatriques, hôpital Necker-Enfants Malades,
149 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

La prise en charge des urgences pédiatriques est potentiellement sujette à de nombreuses erreurs en raison de l'environnement mais aussi du fait de facteurs humains. L'environnement est caractérisé par des flux de patients inégaux au cours du temps, une majorité de consultations pour des pathologies bénignes qui risquent de diminuer la vigilance des équipes, une fatigue des acteurs notamment de nuit. Les facteurs humains sont la multiplicité des intervenants, les transmissions ou les prescriptions orales lors des situations de détresse, les difficultés linguistiques de certaines familles. Enfin la prise en charge d'une majorité d'enfants dans des hôpitaux généraux par des médecins urgentistes peu familiarisés avec la médecine de l'enfant est un autre facteur de risque. Parmi les stratégies d'amélioration de la qualité des prises en charge, la mise en place de protocoles de pratique clinique, à visée diagnostique et/ou thérapeutique, est encouragée [1].

1. Intérêts

La standardisation des démarches diagnostiques et thérapeutiques, basée sur des rationnels validés, consultables, permet d'éviter le recours à des démarches individuelles, variables dans le temps, comme d'un professionnel à l'autre. L'introduction d'un protocole de sédation au Sick Children Hospital de Toronto a permis, après une demi-journée de formation de l'équipe des urgences, d'uniformiser les pratiques, d'améliorer les compétences des intervenants médecins et non médecins [2]. Une démarche similaire à Pittsburgh a permis de réduire les épisodes d'hypoxie au cours de ces procédures. Les champs d'intérêt sont multiples : lavage des mains pour réduire le risque d'infections croisées, procédure d'installation d'une voie d'abord centrale minimisant le risque infectieux, prise en charge de l'infarctus du myocarde améliorant de manière significative la prescription d'anti-agrégants plaquettaires dans les 24 premières heures... En 1993 Grimshaw et Russel concluaient, après analyse de 59 recommandations, que toutes, à l'exception de quatre, s'accompagnaient d'une amélioration qualitative significative du processus de prise en charge. Neuf des onze études qui s'intéressaient au devenir des patients rapportaient l'effet positif de l'application des recommandations [3].

* Auteur correspondant.
e-mail : gerard.cheron@nck.aphp.fr

Pour les pathologies infectieuses, l'usage des tests de diagnostic rapide en pathologie ORL améliore la pertinence de la prescription d'antibiotiques [4]. Lors des épisodes fébriles des nourrissons âgés de moins de trois mois, l'existence d'un protocole réduit le délai de décision de l'antibiothérapie [5]. L'asthme est par sa fréquence, une pathologie qui se prête à la protocolisation des procédures. La mise en place sur un site d'accueil des urgences d'un protocole de prise en charge des crises d'asthme s'accompagne d'une meilleure pertinence des décisions d'hospitalisation, d'une durée de séjour moins longue aux urgences, d'un meilleur suivi ultérieur des protocoles de prise en charge ambulatoire [6], y compris dans les services à forte activité. Au cours des détresses vitales, la multiplicité des intervenants et des actes rend complexe le processus de soins. Si les professionnels adhèrent de manière variable aux recommandations [7], la prise en charge des sepsis selon des protocoles standardisés et une démarche anticipée s'accompagne d'une réduction de la mortalité [8].

Au-delà des procédures diagnostiques et/ou thérapeutiques, la notion de protocoles peut être étendue à la gestion des services d'urgence et à l'analyse du service rendu qu'ils concernent la réponse téléphonique, l'évaluation de la pertinence des hospitalisations ou encore les ébauches de recommandations sur les indicateurs de qualité. Il en résulte souvent un impact positif sur la gestion des ressources humaines, matérielles, budgétaires.

Il reste beaucoup à faire. Il existe peu de recommandations, de protocoles de sortie des urgences [9] alors que près de trois quarts des responsables d'enseignement se disent persuadés qu'ils permettraient un gain qualitatif en termes notamment de sécurité. Les recommandations de retour au domicile après sédation et chirurgie ambulatoire ont déjà fait leurs preuves.

2. Des difficultés demeurent

L'adhésion aux recommandations est souvent partielle. Six ans après la publication des guidelines de prise en charge des convulsions fébriles, la prescription d'un scanner cérébral demeurait anormalement élevée alors que le recours à la ponction lombaire et la décision de non hospitalisation étaient en accord avec les recommandations [10]. Le management de l'équipe est la condition complémentaire nécessaire à l'application des protocoles et à leur pérennité.

La protocolisation des procédures a un intérêt pour les situations fréquentes. Elle ne se prête guère aux cas isolés, aux affections

rares. Les schémas recommandés doivent avoir un fondement scientifique reconnu et ils doivent être actualisés régulièrement pour prendre en compte les connaissances les plus récentes. L'incitation la plus forte à les utiliser consiste peut être à les évaluer pour identifier les problèmes résiduels et tenter d'en résoudre quelques-uns. Ils s'inscrivent alors dans une démarche de recherche clinique. La concertation la plus large est nécessaire pour assurer la diffusion de ces recommandations ou protocoles, la tentation étant grande pour ceux qui n'ont pas été consultés d'en ignorer l'existence.

3. Conclusion

Protocoles et recommandations sont des outils nécessaires à l'amélioration des soins. Ils permettent en situation aux professionnels de santé de délivrer un message souvent plus compréhensible pour les familles et les enfants. Ils sont, par leur évaluation régulière, des outils utiles à l'évolution des pratiques et à leur justification.

Références

1. Committee on Pediatric Emergency Medicine, American Academy of Pediatrics, Krug SE, Frush K. Patient safety in the pediatric emergency care setting. *Pediatrics* 2007;120:1367-75.
2. Ratnapalan S, Schneeweiss S. Guidelines to practice: the process of planning and implementing a pediatric sedation program. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:262-6.
3. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993;342:1317-22.
4. Diaz MC, Symons N, Ramundo ML, et al. Effect of a standardized pharyngitis treatment protocol on use of antibiotics in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:977-81.
5. Sharieff GQ, Hoecker C, Silva PD. Effects of a pediatric emergency department febrile infant protocol on time to antibiotic therapy. *J Emerg Med* 2001;21:1-6.
6. Newcomb P. Results of an asthma disease management program in an urban pediatric community clinic. *J Spec Pediatr Nurs* 2006;11:178-88.
7. Hunt EA, Hohenhaus SM, Luo X et al. Simulation of pediatric trauma stabilization in 35 North Carolina emergency departments: identification of targets for performance improvement. *Pediatrics* 2006;117:641-8.
8. De Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for pediatric septic shock: an outcome comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008;34:1065-75.
9. Sinha M, Shriki J, Salness R, et al. Need for standardized sign-out in the emergency department: a survey of emergency medicine residency and pediatric emergency medicine fellowship program directors. *Acad Emerg Med* 2007;14:192-6.
10. Hampers LC, Thompson DA, Bajaj L, et al. Febrile seizure: measuring adherence to AAP guidelines among community ED physicians. *Pediatr Emerg Care* 2006;22:465-9.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Ventilation non invasive, Aplasie médullaire, Insuffisance respiratoire aiguë, Réanimation pédiatrique

Ventilation non invasive pour détresse respiratoire aiguë en aplasie fébrile

Non invasive ventilation for acute respiratory distress with febrile aplastic anemia

P. Desprez^{1*}, A.-L. Ribstein¹, C. Didier¹, A. Barats¹, C. Scheib¹, A. Defaix¹, P. Lutz², D. Astruc¹

¹Unité de réanimation pédiatrique, CHU Hautepierre, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France
²Service de pédiatrie 3, CHU Hautepierre, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

La ventilation non invasive (VNI) se définit comme une assistance ventilatoire délivrée sans recours à une prothèse endotrachéale. La publication d'Antonelli en 1998 relançait l'intérêt de son utilisation chez le patient immunocompétent dans l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypoxémiant. La VNI en aigu doit être réservée à des pathologies qui guérissent assez rapidement. Elle nécessite la participation des patients (mode essentiellement en aide inspiratoire (AI), obligation d'un contrôle efficace des voies aériennes supérieures).

La troisième conférence de consensus commune sur la ventilation non invasive au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë (nouveau-né exclu) de 2006 reprenait les contre-indications classiques émises en 2001 ; en particulier : les patients non coopérants, l'état de choc car les muscles respiratoires continuent de travailler, le recours à une sédation importante qui altère la continence des voies aériennes supérieures, le sepsis sévère, l'hémorragie digestive haute, l'inhalation salivaire, l'épuisement respiratoire. Le risque majeur de la VNI reste le retard à l'intubation.

Plusieurs études rétrospectives ont décrit l'évolution défavorable des patients adultes granulopéniques traités par ventilation invasive. Pour l'une d'entre elles, la mortalité des adultes intubés en contexte de leucémie myéloïde aiguë se situait entre 75 et 95 %. En parallèle, plusieurs études prospectives étaient menées chez des adultes immunodéprimés en IRA. En 1998 une étude pilote chez 16 patients concluait au bénéfice de la VNI. Pour d'autres auteurs, l'utilisation de la VNI était associée à une diminution significative du taux d'intubation endotrachéale et de la mortalité en soins intensifs.

Dans le domaine pédiatrique, en 1992 une publication rapportait une mortalité de 100 % chez les enfants d'oncologie pédiatrique avec infection systémique nécessitant une ventilation invasive. La seule étude prospective et randomisée pédiatrique à ce jour, à propos de l'intérêt de la VNI pour IRA, excluait d'emblée les patients présentant une pathologie oncologique. Plusieurs études ont démontré la constante amélioration des résultats et incitent à une non-restriction à l'admission de ces patients. Une étude rétrospective sur 8 ans d'enfants admis pour IRA en soins intensifs

d'oncologie pédiatrique, encouragent l'utilisation de la VNI comme traitement de première ligne.

Les autres études pédiatriques décrivent pour la plupart des cas cliniques isolés. Le premier cas pédiatrique de VNI pour IRA publié était soigné pour leucémie aiguë lymphoblastique. Un autre cas décrivait en 1997 l'évolution favorable sous VNI d'une patiente leucémique de quatre ans en aplasie fébrile, IRA et défaillance cardiaque.

Tant pour l'adulte que pour l'enfant, les auteurs justifient l'utilisation de la VNI en première intention en cas de pneumopathie hypoxémiant de l'immunodéprimé par les raisons suivantes :

- en évitant le geste d'intubation endo-trachéale, on limite le risque d'inhalation de liquide gastrique, de traumatisme dentaire ou trachéal hémorragique ;

- en évitant la présence d'une sonde endo-trachéale, on limite l'accès direct vers les voies aériennes inférieures et la création d'un réservoir de sécrétions colonisées entre le ballonnet et les cordes vocales.

- le patient immunodéprimé en aplasie médullaire cumule la présence d'une thrombopénie, d'une granulopénie, et d'une toxicité potentielle pulmonaire directe de la chimiothérapie.

En ce qui concerne les modalités pratiques de mise en œuvre d'une VNI, les auteurs s'accordent pour utiliser un respirateur de réanimation avec système de compensation des fuites ou un respirateur à turbine dédié à la VNI, en mode VS-AI-PEP qui nécessite une activité respiratoire spontanée suffisante du patient. Ils cherchent à obtenir un volume courant expiré mesuré de 6 à 8 ml par kilo de poids idéal et une fréquence < 30 par minute, pour le grand enfant et l'adulte. Le réglage de la pression positive de fin d'expiration (peep) se fait entre 4 et 8 cm H₂O avec augmentation progressive de l'AI sans dépasser un total AI+peep > 20 cmH₂O pour ne pas générer de distension gastrique ou une majoration des fuites au niveau du masque. Le trigger est réglé à sensibilité maximale ; le nouveau système NAVA (Maquet®) pourrait constituer une technique fiable mais impose la présence d'une sonde œsogastrique. Un humidificateur chauffant (32-34° C) est recommandé sauf en cas de masque nasal exclusif. Des pansements protecteurs (Comfeel® ou Duoderm®) au niveau des points d'appui sont toujours nécessaires. La nutrition entérale est à éviter en VNI continue. La surveillance doit être identique

* Auteur correspondant.
e-mail : philippe.desprez@chru-strasbourg.fr

à celle d'un patient en ventilation invasive. Une étude rappelle qu'en cas de neutropénie l'infiltrat inflammatoire pulmonaire est discret ou absent sur les radios du thorax.

Pour certains la sonde nasogastrique n'est pas souhaitable, même avec un masque bucco-nasal, en raison du risque hémorragique. L'alternance masque nasal/masque bucco-nasal semble bénéfique à ces patients à la peau et aux muqueuses fragiles (risques d'irritation oculaire et de sécheresse des muqueuses par les fuites). Certains auteurs utilisent la VNI sur casque.

Illustration par deux cas cliniques

Dans notre unité de réanimation pédiatrique, nous avons traité par VNI deux patients en situation critique de part la survenue d'un sepsis grave en aplasie fébrile. La décision de ne pas les intuber avait été prise dès leur admission, en raison de la constatation régulière de l'évolution très défavorable des patients précédemment intubés pour cette indication. Ce choix a été respecté malgré la survenue rapide d'événements considérés comme des contre-indications formelles à l'utilisation de la VNI pour le patient immunocompétent (troubles de conscience, instabilité hémodynamique, hémorragie digestive, dépendance totale à la ventilation en pression positive). Chez le deuxième patient, une ventilation sur masque laryngé, encadrée par de la VNI sur masque nasobuccal, a été mise en place pendant 48 heures.

Le premier patient (14 ans, 43 kg), était traité depuis deux mois pour leucémie aiguë lymphoblastique B de forme hyperleucocytaire avec atteinte méningée. Le transfert en Réanimation pédiatrique était justifié par un choc septique à *Morganella Morganii* avec défaillance multiviscérale associant une atteinte rénale aiguë oligurique, une atteinte hépatique avec cytolysse à 4 fois la normale et début de cholestase, une atteinte cardiaque avec hypotension artérielle et cardiopathie dilatée, une atteinte hématologique par aplasie induite et coagulopathie de consommation, une atteinte neurologique avec un épisode de mouvements cloniques puis syndrome confusionnel persistant, et une insuffisance respiratoire aiguë avec augmentation des besoins en oxygène à 15 l/min et images radiologiques alvéolaires diffuses. Le traitement d'urgence par antibiotiques, inotropes et anti-convulsivant devait être complété à J4 par une hémodiafiltration continue sur cathéter fémoral, sous héparine de bas poids moléculaire jusqu'à J9. Une VNI était débutée à J5, par Hélios II (SAIME, France) en mode AI-VS-PEEP avec fréquence de rattrapage. Un masque nasal était utilisé au départ, puis l'alternance d'un masque nasal et bucco-facial était décidée à J2, avec sonde naso-gastrique en aspiration douce en permanence. Les réglages de départ étaient les suivants : AI = 10 cm H₂O, PEEP = 5 cm H₂O, fréquence de rattrapage (FR) = 20, et les valeurs maximales (J3) comme suit : AI = 13 (pour un volume courant expiré de 0,28 l), PEEP = 6, FR = 40, débit oxygène = 7 l/min. La fréquence réelle était toujours supérieure à la FR. Du monoxyde d'azote était administré en Y sur le circuit d'oxygène pendant 4 jours.

L'évolution a été marquée par la survenue sous VNI d'une hémorragie digestive haute et basse. La VNI a été sevrée provisoirement de J8 à J15. La sortie d'aplasie a eu lieu à J8 ; une radiographie a alors révélé une pneumopathie basale droite. À J15 une dyspnée réapparaissait. La VNI était reprise au masque facial avec majoration de l'O₂, sans sonde naso-gastrique. Le traitement approprié d'un syndrome compartimental abdominal (ponction d'ascite puis sevrage de la VNI responsable d'une distension digestive) a permis une évolution favorable à J18. Le patient est sorti de l'unité de réanimation pédiatrique à J23. L'examen clinique est normal et la rémission persiste à 25 mois.

Le second patient (13 ans, 48 kg), traité pour leucémie aiguë myéloblastique de type 4, a présenté au décours de la 2^e cure une septicémie à *Streptococcus Oralis* avec choc septique en aplasie fébrile et défaillances cardiaque, neurologique et respiratoire secondaires, justifiant l'admission dans notre unité. La fonction rénale était normale. Sous traitement antibiotique et hémodynamique sont survenus le soir même une hémoptysie puis des vomissements sanglants, rapportés à la thrombopénie persistante. Devant l'aggravation de l'état respiratoire avec aspect de SDRA radiologique par hémorragie, une VNI était instaurée avec un respirateur Servo i (Maquet, Allemagne) en mode alternant AI-VS-PEEP et pression contrôlée selon l'effort du patient, sur masque naso-buccal et sonde naso-gastrique en aspiration douce, sous midazolam et kétamine. Dans les heures suivantes, on constatait la survenue d'un myosis serré bilatéral avec Glasgow à 8. Nous avons introduit du facteur VII activé (Novoseven®) et transfusé un concentré de leucocytes par jour pendant 4 jours. Les valeurs les plus élevées étaient : pression maximale = 23, PEEP = 9, FR = 50/min. La FiO₂ était ajustée entre 40 et 100 % pour obtenir une SaO₂ > 92 % ; du monoxyde d'azote était adjoint en Y pendant 5 jours. La FiO₂ à J3 a pu être diminuée à 40 % mais à J5 apparaissait une dégradation, contemporaine de la sortie d'aplasie, avec aggravation de l'image radiologique de SDRA. Une ventilation *par masque laryngé* a été effectuée de J5 à J7. La VNI sur masque bucco nasal a pu être reprise sous corticoïdes puis sevrée à J13. L'oxygénothérapie a été arrêtée à J15. Sur le plan neurologique l'évolution a été lentement favorable. Le patient est sorti de réanimation à J21 ; l'examen clinique est normal et la rémission persiste à 13 mois.

Le bénéfice de la VNI est maintenant reconnu lorsque le pronostic après intubation est très péjoratif, notamment chez les patients pédiatriques d'hématologie en aplasie. Il semble alors nécessaire de passer outre les contre-indications classiques de la VNI chez l'enfant, tout en optimisant la surveillance et les traitements des défaillances multiviscérales associées. Une étude de pratique multicentrique dans un premier temps pourrait nourrir cette réflexion.

Références

Références bibliographiques complètes sur demande auprès de l'auteur.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Scoliose, Chirurgie, Ventilation non invasive, Réanimation pédiatrique

Ventilation par percussion intra-pulmonaire (IPV) pour la prise en charge post-opératoire des scolioses de l'enfant

Intrapulmonary percussive ventilation (IPV) as a post operative routine following pediatric scoliosis surgery

M.-C. Lelong-Tissier¹*, D. Chiotasso², G. Boudieres³, C. Doston², J.-F. Trincherio², E. Daussac¹, J. Sales de Gauzy⁴

¹ SMUR pédiatrique, hôpital des enfants, BP 3119, 31026 Toulouse cedex, France

² Anesthésie pédiatrique, hôpital des enfants, BP 3119, 31026 Toulouse cedex, France

³ Kinésithérapeute, hôpital des enfants, BP 3119, 31026 Toulouse cedex, France

⁴ Chirurgie orthopédique, hôpital des enfants, BP 3119, 31026 Toulouse cedex, France

Les scolioses responsables d'un syndrome restrictif respiratoire et relevant d'une cure chirurgicale sont grevées en phase post-opératoire de complications qui vont dépendre de nombreux facteurs. L'étiologie de ces scolioses représente un facteur déterminant. En effet si les scolioses idiopathiques (SI) sont considérées comme globalement de bon pronostic, les scolioses d'origine neurologique et musculaire (SNM), les scolioses dans le cadre d'une Infirmitté motrice cérébrale (IMC) ou d'autres causes (tétraplégies, Recklinghausen, syndrome de Rett, arthrogrypose, Willy Prader, etc.) comportent des risques propres et parfois difficiles à appréhender afin de proposer une prise en charge post-opératoire adaptée.

L'acte chirurgical en lui-même est pourvoyeur de complications : la chirurgie thoracique diminue les volumes pulmonaires, les débits expiratoires, l'oxygénation dans la phase post-opératoire : c'est la conséquence du geste lui-même, de l'anesthésie, de l'immobilisation, de la douleur et des médicaments antalgiques utilisés.

La nécessité de devoir prolonger une assistance respiratoire invasive est particulièrement redoutée chez les patients atteints de SNM, incluant les IMC [1, 2].

L'objectif de cette étude était d'évaluer notre protocole de prise en charge à l'aide de la percussion intra-pulmonaire (IPV) dans cette situation, par l'analyse des durées de ventilation invasive post-opératoire, de séjour en unité de surveillance médicale continue (SMC) et d'hospitalisation totale comparées aux données de la littérature.

1. Population et méthodes

Dans une étude rétrospective, nous avons revu tous les patients consécutifs de moins de 19 ans ayant subi une arthrodesse antérieure, postérieure ou combinée de Janvier 2003 à décembre 2007. Ont été exclus les patients arthrodésés antérieurement ou présentant une scoliose malformative (hémivertèbre).

* Auteur correspondant.
e-mail : lelongtissier.mc@chu-toulouse.fr

Les étiologies de ces scolioses ont été classées en 3 groupes: scoliose idiopathique (SI) : 71 cas, divers : 14 cas et scoliose d'origine neurologique ou musculaire (SNM) : 62 cas dont 34 IMC.

Tous les patients ont été évalués sur le plan respiratoire avant l'intervention par une analyse des antécédents respiratoires (encombrement, bronchites, troubles de déglutition, épilepsie, interventions antérieures), de la gazométrie, de la saturation en oxygène et des EFR si possible. Tous les patients ont été opérés par le même chirurgien orthopédiste spécialisé puis admis soit en réanimation, soit en unité de surveillance médicale continue (SMC) après 1 à 2 heures en salle de réveil. Ceux qui ont été extubés en salle de réveil l'ont été après une phase de 1 à 2 heures d'aide ventilatoire par percussion intrapulmonaire (IPV).

Une fois extubés, en Réanimation ou en SMC ils ont continué de bénéficier de l'IPV par voie non invasive (masque nasal ou sonde pharyngée) à un rythme tenant compte de leur état, minimum 1 h toutes les 4 h pendant les premières 24 h puis en diminuant la fréquence par la suite. Les critères retenus pour quitter la SMC étaient l'absence de douleur sous antalgie orale, une diurèse régulière sans sondage et la reprise de l'alimentation orale. Les séances de drainage pulmonaire par IPV étaient poursuivies 2 fois par jour au minimum et jusqu'à 4 fois par jour pour les patients SNM jusqu'au contrôle complet de la situation respiratoire. L'IPV était délivrée avec un ventilateur de type Percussionnaire® IPV2 (Percussionnaire®, Sandpoint, Idaho) ou IMP2 (Bréas®). La fréquence des percussions était réglée à 350 cycles/min puis selon tolérance, pression 10 avec l'IPV2 et 1 bar avec IMP2.

2. Résultats

147 enfants consécutifs dont 71 SI (65 filles), 62 SNM (33 filles et 29 garçons) et 14 pathologies diverses (9 filles) ont subi un geste opératoire précisé dans le tableau 1 : il s'agissait de temps postérieurs dans 93 cas dont 60 SI et de temps combinés successifs dans 33 cas essentiellement des SNM.

L'âge moyen des patients était de 14 ans (DS 2 ans), les plus jeunes, 6 à 9 ans, étaient atteints de neurofibromatose classée « divers ».

Tableau I
Types d'intervention pratiquée.

type	groupes diagnostiques			Total
	divers	SI	SNM	
Temps postérieur	7	60	26	93
2 temps successifs	0	1	32	33
2 temps en 1	7	10	1	18
2 temps 2 hospitalisations			2	2
1 temps antérieur			1	1
Total	14	71	62	147

SI : scolioses idiopathiques ; SNM : scolioses d'origine neurologique et musculaire

Onze enfants ont été admis en réanimation en post-opératoire : 1 cas en 2003, 5 en 2004, 5 en 2005, 0 en 2006 et 2007. Les pathologies concernées étaient 2 amyotrophies spinales infantiles (ASI type 2), 1 Marfan, 1 dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), 1 arthrogrypose, 1 neurofibromatose, 3 IMC et 2 neurologiques autres. Des 11 patients, 5 avaient subi une intervention en 2 temps (3 temps postérieurs et 2 temps antérieurs), 2 une intervention 2 temps en 1, et 4 un temps unique postérieur.

Cinq patients sur 10 étaient extubés avant l'entrée ou à l'entrée en réanimation, 3 dans les 6 heures suivantes et 3 dans les 12 heures. Nous n'avons eu aucune situation de retard à l'extubation. De ce fait tous les calculs de durée de séjour ont été faits en incluant le séjour en réanimation dans la durée de séjour en SMC. Deux patients ont fait un séjour en réanimation à distance du geste opératoire, un pour chylothorax et l'autre pour sepsis.

La durée moyenne d'hospitalisation en SMC a été de 2,5 jours pour les SI vs 5,5 jours pour les SNM (tableau II), le maximum concernant les IMC. La durée de séjour tant en SMC que d'hospitalisation totale a été globalement 2 fois plus longue pour les SNM que pour les SI.

Tableau II
Durées de séjour en fonction des groupes de pathologies.

		SMC		Séjour total	
		moyenne	DS	moyenne	DS
SI		2,5	1,4	10,2	2,4
SNM	n = 62	5,5	4,4	22,4	2,9
dont IMC	n = 33	6,2	4,2	25,9	10,6
Divers	n = 14	3,4	1,6	13,1	6,3

SMC : surveillance médicale continue ; SI : scolioses idiopathiques ; SNM : scolioses d'origine neurologique et musculaire ; IMC : infirmité motrice cérébrale.

Mais les interventions pratiquées ont varié avec l'étiologie (tableau I). Si on compare les durées de séjour en fonction du geste réalisé, les durées deviennent beaucoup plus proches en ce qui

concerne la voie postérieure dont les groupes sont suffisants pour être comparés en fonction de l'étiologie (tableau III).

Tableau III
Durées de séjour pour la voie postérieure seule.

		SMC		Séjour total	
		Moyenne (j)	DS	Moyenne (j)	DS
total	n = 93	2,8	2	11	5
SI	n = 60	2,4	1,1	9,7	1,2
divers	n = 7	3,3	1,1	12,6	8,6
SNM	n = 26	3,5	3,2	13,7	7,6
dont IMC	n = 8	3,8	4,9	11,1	4,9

SMC : surveillance médicale continue ; SI : scolioses idiopathiques ; SNM : scolioses d'origine neurologique et musculaire ; IMC : infirmité motrice cérébrale.

Dans le groupe des SNM, (tableau IV) les durées ont pu être comparées selon le geste chirurgical : les interventions en 2 temps successifs ont doublé la durée cumulée de SMC et multiplié par 2,2 le séjour total par rapport à un temps unique postérieur. La durée moyenne de séjour en SMC pour les temps antérieur et postérieur était identique.

Tableau IV
Durées de séjour pour 2 temps successifs pour SNM

		SMC		Séjour total	
		moyenne	DS	moyenne	DS
Postérieur	n = 26	3,5	3,2	13,6	7,5
2 temps	n = 33	7,2	4,7	29,8	7,6

SMC : surveillance médicale continue.

3. Discussion

Dans cette série, nous avons observé qu'aucun patient n'a nécessité d'assistance ventilatoire prolongée, définie par une durée supérieure à 24 h, à la différence des séries publiées dont celle d'Udink ten Cate et al. en 2008 [1] concernant uniquement des SNM et celle de Hod-Feins et al. en 2007 qui rapporte 3 % de retard à l'extubation pour des SI et 45 % pour des SNM [3]. Notre durée moyenne d'hospitalisation en SMC de 5,5 jours en moyenne pour les patients du groupe SNM vs 2,5 jours pour les SI, est semblable aux durées rapportées dans cette étude (5,36 pour le SNM et 3,23 pour les SI). Plusieurs études ont montré que le risque de complications était majoré chez les patients IMC [4, 5], ce qui se traduit dans notre série par une légère majoration de la durée de séjour en SMC.

Concernant la voie postérieure notre série montre une durée de séjour en SMC majorée de 1 jour en moyenne pour les SNM par comparaison avec les SI. En ce qui concerne les patients qui ont subi 2 temps successifs (SNM) les durées moyennes de séjour ont été proches de 2 fois la durée nécessaire pour un temps postérieur.

La ventilation non invasive (VNI) est retrouvée dans 4 publications [6-9]. Harper et al. en 2004 ont rapporté une série de 45 patients DMD opérés par voie postérieure en comparant sur des bases d'EFR 2 populations avec CVF > ou < 31 % et conclu à la faisabilité du geste chez les patients dont l'insuffisance respiratoire est majeure avec un intérêt certain de la VNI en relais de l'intubation [6].

La technique d'IPV que nous avons employée est une technique ventilatoire qui peut être délivrée par voie invasive ou non : elle délivre des petits volumes d'air à haute fréquence et haute vélocité qui se superposent à la ventilation spontanée. L'association d'un flux convectif, lié à la ventilation en pression positive intermittente, associée à une amélioration de la diffusion, liée à la haute fréquence, améliore les échanges gazeux et le drainage des sécrétions. L'IPV a été utilisée à cette fin pour les soins des DMD [9] et le traitement des atelectasies [10]. Les résultats que nous avons obtenus ont été assez probants pour qu'aucun patient quel que soit son bilan pré-opératoire n'ait été admis pour surveillance des premières heures post-opératoires en réanimation en 2006 et 2007. Une analyse détaillée des dossiers radiologiques permettrait sans doute de confirmer le rôle préventif et/ou curatif de l'IPV face aux complications respiratoires qui sont fréquentes dans cette situation : 30 % dans l'étude de Hod-Feins et al [3].

Références

1. Udink ten Cate F, van Royen BJ, van Heerde M, et al. Incidence and risk factors of prolonged mechanical ventilation in neuromuscular scoliosis surgery J Pediatr Orthop 2008;17:203-6.
2. Yuan N, Skaggs DL, Keens TG. Preoperative predictors of prolonged postoperative mechanical ventilation in children following scoliosis repair. Pediatr pulmonol 2005;40:414-9.
3. Hod-Feins R, Abu-Kishk I, Eshel G, et al. Risk factors affecting the immediate postoperative course in pediatric scoliosis surgery. Spine 2007;32:2355-60.
4. Sarwahi V, Sarwark JF, Schafer MF, et al. Standards in anterior spine surgery in pediatric patients with neuromuscular scoliosis. J Pediatr Orthop 2001;21:756-60.
5. Hod-Feins R, Anekstein Y, Mirowsky Y, et al. Pediatric scoliosis surgery - the association between preoperative risk factors and postoperative complications with emphasis on cerebral palsy children. Neuropediatrics 2007;38:239-43.
6. Harper CM, Ambler G, Edge G. The prognostic value of pre-operative predicted forced vital capacity in corrective spinal surgery for Duchenne's muscular dystrophy. Anesthesia 2004;59:1160-2.
7. Lorenzo FG, Lobato SD, Grueso FB, et al. Noninvasive mechanical ventilation and corrective surgery for treatment of a child with severe Kyphoscoliosis. Pediatr pulmonol 2001;32:403-5.
8. Amelrader N, Patel D. Spinal fusion surgery in children with non idiopathic scoliosis: is there a need for routine postoperative ventilation? BJA 2006;97:851-7.
9. Toussaint M, De Win H, Steens M, et al. Effect of pulmonary percussive ventilator on mucus clearance in Duchenne muscular dystrophy patients: A preliminary report. Respir Care 2003;48:940-7.
10. Deakins K, Chatburne RL. A comparison of pulmonary percussive ventilation and conventional chest physiotherapy for the treatment of atelectasis in the pediatric patient. Respir Care 2002;47:1162-7.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Ventilation non invasive,
 Maladies neuro-musculaires, Réanimation

Ventilation non invasive et pathologies chroniques : intérêt, indications et modalités de la VNI chez les patients neuromusculaires

Non invasive ventilation in neuromuscular diseases in children: clinical indications and management

B. Estournet-Mathiaud

AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, Pôle Pédiatrie, Université Versailles St Quentin, France

Les « maladies neuromusculaires » (MNM) regroupent les affections consécutives à une lésion primitive ou secondaire de l'unité motrice. Ce groupe de maladies comprend plus de 120 entités nosologiques différentes qui se caractérisent par une atteinte de la fonction motrice, mais se distinguent par une expression clinique variable par son âge de début, sa topographie, son intensité et son potentiel évolutif.

Le déficit fonctionnel des muscles respiratoires est fréquent chez les patients atteints de MNM et est une des principales causes de morbidité. L'apparition d'un déficit ventilatoire chronique justifie la mise en place d'une ventilation mécanique au long cours destinée à suppléer partiellement ou totalement les muscles respiratoires défaillants. La méthode proposée en première intention est une ventilation non invasive (VNI). Elle a transformé la prise en charge des insuffisances respiratoires restrictives parallèlement au développement des techniques d'aide à la toux.

1. Intérêt

Dans les maladies neuromusculaires, le déficit musculaire peut concerner aussi bien les muscles inspiratoires que les muscles expiratoires (abdominaux, intercostaux dans l'amyotrophie spinale, diaphragme dans les myopathies) et entraîner un syndrome restrictif. Ce syndrome restrictif finit par retentir sur la ventilation alvéolaire et les échanges gazeux augmentant la fatigabilité musculaire et en particulier des muscles respiratoires. Le premier intérêt de la VNI est donc de mettre au repos ces muscles pendant une partie du nyctémère et d'assurer la normalisation de l'hématose, ceci aussi bien en période aiguë (post-opératoire, maladies intercurrentes) qu'en période stable.

Mais l'atteinte des muscles respiratoires, en particulier chez l'enfant, retentit sur la croissance pulmonaire et thoracique qui dépend des mouvements respiratoires et sur la compliance de la cage thoracique et des poumons, aggravant le syndrome restrictif d'origine paralytique. C'est pourquoi la mise en route de la VNI chez l'enfant doit être précoce car si elle n'influe pas sur l'évolution spontanée de la maladie, dans les formes congénitales elle

permet d'améliorer le retentissement des déficits musculaires sur la croissance.

Par ailleurs l'atteinte des abdominaux et des autres muscles respiratoires est responsable des difficultés à drainer les sécrétions bronchiques et diminue la capacité à la toux. La mise en place d'une VNI doit toujours s'accompagner d'un enseignement au patient et à son entourage des techniques de désencombrement.

2. Indications

Les indications de la VNI chez les patients atteints de MNM sont basées sur des critères établis lors de conférences de consensus [1-3] et/ou sur des avis d'experts principalement établis chez l'adulte :

- le critère majeur d'initiation d'une VNI est l'existence d'une hypercapnie diurne, même modérée ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) ;
- d'autres critères, plus précoces, ont été proposés, et comportent les symptômes d'hypoventilation alvéolaire nocturne (céphalées matinales, fatigue, etc.) associés à une désaturation nocturne inférieure à 88 % constatée pendant au moins 5 minutes de façon continue, ou plus de 5 % du temps inférieure à 90 %, une hypercapnie nocturne ou une capacité vitale (CV) inférieure à 50 % de la valeur théorique ;
- mais aussi chez l'enfant des critères comme : l'absence de prise de poids et des difficultés d'alimentation en dehors de problèmes de déglutition, ou des infections respiratoires à répétition signant les difficultés de désencombrement.

Dans l'idéal, la décision de la mise en route d'une VNI au long cours devrait être prise à l'état stable, dans le cadre d'un suivi régulier d'une pathologie s'aggravant progressivement. Mais cette initiation est souvent effectuée à l'occasion d'un événement aigu. Afin d'éviter ces indications d'urgence, il est nécessaire d'évaluer régulièrement l'état du patient à travers la clinique, les EFR évaluant la capacité vitale mais aussi les pressions maximales inspiratoires et expiratoires, le sniff test plus facile chez l'enfant ou le débit de pointe à la toux.

En France, dans la majorité des cas, il s'agit d'une VNI en pression positive, par voie nasale, buccale ou bucco-nasale. Les méthodes de désencombrement (percussionnaire) et de toux assistée, sont considérées par de nombreux auteurs comme des techniques

* Auteur correspondant.
 e-mail : brigitte.estournet@rpc.aphp.fr

indispensables à associer à la VNI au long cours [4, 5]. Elles associent aide à l'insufflation (*air stacking*, insufflation au ballon ou au relaxateur de pression), et aide à l'expiration (manuelle ou mécanique : *cough assist*)

3. Modalités

Ces modalités ont fait l'objet d'une conférence de consensus pilotée par l'HAS et l'AFM en 2006.

3.1. Le mode de ventilation

On peut utiliser des modes volumétriques ou barométriques, mais le mode de ventilation de premier choix dans la mise en œuvre d'une VNI au long cours est celui maîtrisé par l'équipe médicale et paramédicale. En cas d'intolérance ou d'inefficacité de ce premier choix, il est recommandé de tester d'autres modes de ventilation [6, 7].

Pour le début de la VNI au long cours, les réglages de départ conseillés sont un volume courant de 15 ml/kg (par kg de poids théorique) et une fréquence machine entre 2 à 3 cycles en dessous du rythme respiratoire normal de l'enfant quel que soit le mode de ventilation. En mode barométrique on essaiera d'obtenir un volume courant équivalent en débutant par des pressions inspiratoires de 10 à 15 cm d'H₂O. Ce premier essai de réglage doit être suffisamment confortable pour être accepté par le patient. En cas d'enfants très jeunes ou avec un syndrome respiratoire sévère il est souvent préférable d'utiliser un mode en volume contrôlé avec des fréquences élevées (parfois 30 à 35), car jusqu'à maintenant les trigger étaient trop difficiles à déclencher. Les progrès des appareils de type BPAP devraient probablement modifier ces recommandations dans le futur [8].

La surveillance médicale pendant l'hospitalisation initiale permet d'ajuster les réglages de départ, afin que le patient retourne au domicile avec la prescription du matériel et des réglages pour une VNI au long cours adaptée à son état respiratoire [9].

3.2. Le ventilateur

L'appareil de ventilation choisi pour la mise en œuvre d'une VNI au long cours doit être connu et maîtrisé par l'équipe médicale et paramédicale. Il doit être adapté aux conditions dans lesquelles il sera utilisé (fixe, fauteuil roulant, mobile). Un deuxième ventilateur muni d'alarmes, avec batterie intégrée et/ou batterie supplémentaire (de préférence identique au premier), est nécessaire pour les patients ventilés plus de 16 heures par jour. Il est souhaitable de disposer d'un deuxième ventilateur également pour les patients ventilés dans deux lieux de vie différents.

3.3. L'interface

L'interface nécessaire pour une VNI au long cours doit associer : meilleure étanchéité possible, confort, espace mort faible, légèreté, mise en place et retrait faciles (en tenant compte des capacités motrices de la personne ventilée). Elle est pourvue de systèmes de sécurité pour les masques faciaux (valve anti-asphyxie, tirette pour détacher le harnais).

Le masque nasal constitue l'interface de première intention pendant le sommeil. Il est nécessaire de proposer plusieurs interfaces différentes pour modifier les points d'appui, et diminuer les retentissements du masque sur la croissance du massif facial.

Face au risque de déformation faciale chez l'enfant, une évaluation maxillo-faciale systématique, avant toute initiation de la VNI au

long cours, ainsi qu'un suivi régulier pendant toute la durée du traitement sont recommandés [10].

Le masque bucco-nasal (facial) peut constituer une solution alternative, chez le grand enfant, en cas d'inadaptation au masque nasal, à condition qu'il soit pourvu de systèmes de sécurité. Il faut s'assurer que le patient a l'usage de ses mains pour pouvoir servir des systèmes de sécurité en cas d'urgence.

Pour des raisons sociales (esthétique, communication, etc.) la ventilation par pipette buccale doit être proposée en première intention en période d'éveil.

3.4. Le circuit

Le choix du circuit (avec ou sans valve expiratoire) est dépendant du ventilateur, du mode de ventilation choisi et de l'interface. Le diamètre et la longueur des tuyaux doivent permettre une installation aisée et sans risque, notamment au niveau du fauteuil, tout en assurant une ventilation de qualité. Les raccords doivent être sécurisés et leur nombre réduit au minimum.

3.5. Les autres adaptations

3.5.1. Problèmes digestifs

Chez l'enfant neuromusculaire, une attention particulière est portée au risque d'insufflation gastrique, l'usage d'une contention abdominale pendant le temps de ventilation est souvent nécessaire. Elle favorise par ailleurs l'expansion thoracique.

Pour des raisons nutritionnelles, un apport calorique de complément est parfois proposé en début de ventilation. La sonde nasogastrique utilisée est souvent source de fuite au niveau du masque ce qui peut demander des aménagements particuliers (gouttières en mousse, masques moulés...).

Ces patients souffrent souvent d'un reflux gastro-œsophagien, qui lui aussi est aggravé par la ventilation et nécessite un traitement spécifique.

Enfin, surtout chez les patients atteints d'amyotrophie spinale, il existe des troubles de déglutition ; ceux-ci doivent être évalués car s'il existe une stase salivaire importante ce peut être une contre-indication à la VNI.

3.5.2. Supplémentation en oxygène

La cause de l'insuffisance respiratoire étant une hypoventilation alvéolaire, la VNI se fait en air ambiant sauf lésions parenchymateuses associées [11].

3.6. Le suivi

Il est recommandé de pratiquer, au cours de la période de début de la VNI au long cours, une évaluation nocturne de la qualité de la ventilation, au mieux une polysomnographie (généralement plus facilement réalisable en milieu hospitalier).

Les critères d'efficacité immédiats, qui permettent d'apprécier la tolérance et la qualité de la VNI au long cours, sont : la normalisation ou, à défaut, une diminution significative de la PaCO₂ sous ventilation mesurée par les gaz du sang (GDS) et l'amélioration des échanges gazeux pendant le sommeil, surveillés par des méthodes non invasives (comme la PtcCO₂, l'oxymétrie, la capnographie). Ces objectifs doivent être atteints tout en préservant le confort du patient et la qualité de son sommeil.

Il est recommandé d'organiser, dès la mise en œuvre de la VNI au long cours, la formation du patient si son âge le permet et de son entourage (famille et proches devant intervenir à domicile)

concernant l'atteinte respiratoire et l'utilisation des différents appareils et techniques de ventilation. Cette formation doit commencer dans le service où la VNI au long cours est débutée. Elle doit être poursuivie et réévaluée à domicile par les professionnels de proximité et par le personnel de la société prestataire en charge du matériel [7]. L'évaluation de la formation ainsi que des mises à jour sont nécessaires.

La bonne réalisation du traitement nécessite une famille coopérante et formée mais aussi convaincue des bénéfices apportés par la ventilation.

Après le retour à domicile, un bilan annuel en milieu hospitalier est nécessaire ; le suivi régulier permet de moduler les réglages du ventilateur et de changer régulièrement d'interface compte tenu de la croissance de l'enfant.

3.6.1. Limites de la VNI

Les problèmes rencontrés lors de la VNI amènent souvent à l'arrêt du traitement [12] :

– mauvaise adaptation du masque avec fuites ou lésions cutanées : il ne faut pas hésiter à proposer plusieurs types de masque ou de ventilation, voire prévoir un masque sur mesure. Le problème se pose surtout pour les très jeunes enfants ;

– fuites buccales rendant la ventilation inefficace surtout dans les myopathies avec thorax rigide : on peut utiliser une fronde mentonnière mais il faut éviter les masques faciaux, sauf si le patient peut les enlever seul ;

– ballonnements : améliorés par l'utilisation d'une contention abdominale, parfois diminués par ventilation barométrique ;

– sécheresse des muqueuses : utiliser un humidificateur.

Mais les limites de la ventilation non invasive sont principalement liées soit à des troubles de déglutition importants, soit à une dépendance de plus en plus importante à la ventilation du fait de l'évolution de la maladie.

4. Conclusion

La ventilation non invasive est actuellement le mode de ventilation le plus utilisé dans les maladies neuromusculaires grâce à

l'amélioration des techniques d'aide à la toux. Chez l'enfant, l'amélioration des performances des ventilateurs et des interfaces devrait, dans l'avenir, en favoriser l'utilisation de plus en plus précoce.

Références

1. Make BJ, Goldberg AI, Bach JR, et al. Mechanical ventilation beyond the intensive care unit. Report of a consensus conference of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;113:289S-344S.
2. Clinical indications for non-invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation - a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-34.
3. Annane D, Chevrolat JC, Chevret S, et al. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD001941.
4. Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, et al. Use of the mechanical insufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest* 2004;125:1406-12.
5. Trebbia G, Lacombe M, Fermanian C, et al. Cough determinants in patients with neuromuscular disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;146:291-300.
6. Gonzalez J, Macey J, Cracco C, et al. Mise en place et surveillance de l'assistance ventilatoire à domicile. *Rev Mal Respir* 2004;21:783-90.
7. Chabot F, Cornette A, Robert V, et al. La ventilation à domicile après un séjour en réanimation. *Rev Mal Respir* 2001;18:267-82.
8. Fauroux B, Leroux K, Desmarais G, et al. Performance of ventilators for non invasive positive pressure ventilation in children. *Eur Respir J* 2008;31:1300-7.
9. Perrin C, Jullien V, Lemoigne F. Aspects pratiques et techniques de la ventilation non invasive. *Rev Mal Respir*, 2004;21:556-66.
10. Fauroux B, Lavis JF, Nicot F, et al. Facial side effects during noninvasive positive pressure ventilation in children. *Intensive Care Med* 2005;31:965-9.
11. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002;20:480-7.
12. Spessert CK, Weilitz PB, Goodenberger DM. A protocol for initiation of nasal positive pressure ventilation. *Am J Crit Care* 1993;2:54-60.



Ventilation non invasive (2)

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Ventilation non invasive,
 Kinésithérapie, Maladies neuro-musculaires

VNI et pathologies chroniques : intérêt du Percussionnaire® chez les patients neuromusculaires. Expérience de 8 ans chez 3 enfants tétraplégiques ventilo-dépendants

Interest of Percussionator® in neuromuscular
 patients. Eight years experience in three quadriplegic
 ventilator-dependant children

V. Flurin¹*, D. Lefrançois², D. Fare², G. Le Manac'h¹, D. Colin²

¹ Service de réanimation pédiatrique, CH Le Mans, France

² Service de pédiatrie, Centre de Rééducation Fonctionnelle de l'Arche, France

1. Objectif

La ventilation à percussion intrapulmonaire (IPV) réalisée à l'aide d'un Percussionnaire® permet d'administrer un débit d'air pulsé à fréquence modulable sur un circuit respiratoire ouvert appelé Phasitron®. Elle peut être utilisée pour ventiler les voies respiratoires de manière continue en aigu ou chronique, ou de manière transitoire pendant la phase de kinésithérapie de drainage broncho-pulmonaire par un phénomène de *back-wash* des gaz percutés dans les voies respiratoires. L'IPV a prouvé son efficacité pour la ventilation du nouveau-né à l'adulte, sur de courtes périodes, et dans des indications très variées. Le but de notre étude était de suivre des enfants présentant une maladie neuromusculaire, traités par Percussionnaire® en kinésithérapie de drainage sur une période de plusieurs années.

2. Patients et méthodes

Trois enfants présentant une tétraplégie accidentelle cervicale haute, ventilo-dépendants sous Eole®, ont été suivis sur 9 ans entre septembre 1999 et septembre 2008, au Centre de Rééducation Fonctionnelle de l'Arche. Le Percussionnaire® a été débuté pour tous en septembre 2000 respectivement à l'âge de 5 ans, 7 ans et 16 ans lors de séances pluriquotidiennes de kinésithérapie de drainage broncho-pulmonaire. Les hospitalisations en réanimation et les fibro-aspirations ont été dénombrées dans l'année précédant la mise en place du Percussionnaire® et l'année

suivante. Puis un suivi des événements respiratoires graves a été réalisé sur les 7 ans d'utilisation.

3. Résultats

Sur l'année précédant le début de l'utilisation du Percussionnaire®, le nombre moyen par enfant de fibro-aspirations était de 20, et le nombre total de transferts en réanimation de 15. L'année suivante, le nombre de fibro-aspirations était de 2, et les transferts en réanimation de 1. Les événements respiratoires graves survenus après un an d'utilisation, sur une période de 7 ans étaient de 5 : Quatre détresses respiratoires sur atélectasies, suite à des hospitalisations dans des services de spécialité où le Percussionnaire® n'était pas utilisé, aboutissant 3 fois à des séjours en réanimation. L'évolution a été favorable à la reprise du Percussionnaire®. Un pneumothorax avec emphysème sous-cutané suite à une erreur de manipulation du Percussionnaire® aboutissant à une obstruction du circuit ouvert « Phasitron® » par un personnel ne connaissant pas le maniement de l'appareil. L'évolution a été favorable après drainage du pneumothorax.

4. Conclusion

Le Percussionnaire® est une technique sûre, efficace sur le court et long terme sur la morbidité respiratoire des enfants tétraplégiques ventilo-dépendants. Il doit être utilisé par des kinésithérapeutes, des personnels soignants et des médecins formés.

* Auteurs correspondants.
 e-mail : vflurin@ch-lemans.fr
 e-mail : f.feillet@chu-nancy.fr

ELSEVIER
MASSONProtection anti-moustique chez l'enfant :
recommandations pragmatiques

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Prévention antivectorielle,
Moustiques

Protection anti-moustiques chez l'enfant : introduction

Moskito bites protective measures in children: introduction

P. Imbert*, F. Sorge

*Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin,
69, avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé, France*

Les moustiques constituent d'abord une nuisance, perturbant l'agrément d'un voyage ou la qualité de vie d'une population autochtone, en zone tropicale surtout mais également en milieu tempéré. Cependant, appartenant à la classe des arthropodes, ils sont surtout des vecteurs de maladies dangereuses pour l'homme, aux premiers rangs desquelles se situent le paludisme et certaines arboviroses (de l'anglais *arthropod borne virus*, ou virus transmis par des arthropodes), dont deux sévissent aussi en France d'outre-mer, la dengue et l'infection à Chikungunya.

Contre ces endémies, il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin, et un traitement préventif ou curatif n'est disponible que pour le paludisme. C'est dire l'importance de la protection antivectorielle, notamment chez l'enfant qui paye un lourd tribut à ces maladies tropicales.

La connaissance de l'écologie des moustiques, de leurs mœurs et de leur adaptation aux différents agents infectieux, est bien sûr essentielle à la compréhension des risques liés aux piqûres infectantes de l'homme et par là, à la mise en œuvre d'une prévention efficace contre les différentes maladies transmissibles par ce mode de contamination.

Après près d'un demi-siècle sans avancée notable, la protection antivectorielle a connu au cours de la dernière décennie des évolutions significatives dans ses différentes composantes, mais la réflexion est encore loin d'être aboutie comme en témoignent les travaux en cours, tant au niveau européen avec la législation « Biocides » qu'en France, sous l'égide de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Au cours de cette table ronde, animée par le Groupe de Pédiatrie Tropicale de la Société Française de Pédiatrie, l'entomologie médicale ne sera qu'à peine esquissée, car elle nécessiterait à elle seule une session entière. En revanche, il sera question des expériences acquises au cours des récentes épidémies survenues en DOM-TOM, qui seront discutées à la lumière des recommandations françaises

actuelles en matière de protection antivectorielle de l'enfant.

– La situation actuelle des risques infectieux liés aux piqûres de moustiques sera rappelée par P. Imbert (Saint-Mandé, France).

– Puis Y. Hatchuel (Fort-de-France, Martinique), exposera les modalités de protection contre les moustiques utilisées aux Antilles, pendant et hors épidémie de dengue.

– Ensuite, M. Tamburro (Saint-Gilles, la Réunion) brossera le tableau des mesures de protection contre les moustiques employées à la Réunion pendant l'épidémie de Chikungunya.

– P. Imbert (Saint-Mandé, France) évoquera les recommandations pour la protection antivectorielle contre le paludisme issues de la Révision de la Conférence de consensus 2007 [1], et qui ont été intégrées dans la dernière version des recommandations sanitaires aux voyageurs en France [2].

– S. Auvin (Paris, France) fera le point sur la neurotoxicité des insectifuges, sujet actuellement très débattu et de grande importance pour l'usage de ces produits chez l'enfant.

– F. Sorge (Paris, France) clôturera cette table ronde en exposant les recommandations du Groupe de Pédiatrie Tropicale, qui réfléchit à ce thème depuis plusieurs années [3].

Les exposés seront résolument tournés vers la pratique clinique, en vue d'en dégager des schémas d'utilisation des différents moyens de protection antivectorielle, qui soient adaptés à différents contextes.

Références

1. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique, 2007 (révision de la conférence de consensus 1999). Texte long. *Med Mal Infect* 2008;39:68-117.
2. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008. *BEH* 2008; 25-26:225-36.
3. Sorge F, Imbert P, Laurent C, et al. Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. *Arch Pediatr* 2007;14:1442-50.

* Auteur correspondant.
e-mail : patrick.imbert@santarm.fr

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Dengue, Nourrissons, Insectifuges,
Moustiques

Mesures de protection contre les moustiques aux Antilles françaises durant les épidémies de dengue

Protective measures against mosquitos in French West Indies
during dengue's epidemics

Y. Hatchuel^{1*}, W. Cécile¹, L. Thomas², R. Césaire³

¹ Pédiatrie, Maison de la Femme, de la mère et de l'enfant, CHU, BP 632,
97261 Fort-de-France cedex

² Urgences, CHU FDF

³ Laboratoire de virologie, CHU FDF

La dengue est l'arbovirose la plus répandue dans le monde. Selon l'OMS, elle affecte annuellement près de 100 millions de personnes. Elle est considérée comme une maladie émergente en raison de son extension géographique secondaire à l'expansion de son vecteur principal, *Aedes aegypti* dans l'ensemble des habitats urbains et péri-urbains tropicaux et de l'accroissement de l'incidence des formes dites « hémorragiques » que l'on estime à plus de 250 000 cas.

Le virus de la dengue (DENV) est un petit virus enveloppé à ARN de la famille des *Flaviviridae*, comportant 4 sérotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4).

La comparaison des situations épidémiologiques à différentes époques et dans différents pays dessine le schéma suivant [1] : initialement, les épidémies espacées produiraient des formes classiques, bénignes (fièvre dengue), touchant toute la population. En se rapprochant, les épidémies détermineraient des formes sévères chez l'adulte, tandis que les enfants présenteraient des formes bénignes. À l'étape d'hyperendémicité, les adultes, immunisés ne sont plus touchés alors que les enfants présentent des formes sévères dès 6 mois, lors de la baisse de l'immunité maternelle transmise. Il a en effet été très régulièrement observé que les dengues « secondaires », avec présence d'anticorps acquis lors de l'infection par un autre sérotype, sont plus sévères que les dengues dites « primaires », sans immunité préalable. L'explication, relativement consensuelle de ce paradoxe serait un phénomène d'aggravation anticorps dépendant : l'existence d'anticorps non neutralisants favoriserait l'entrée du virus par fixation du fragment Fc sur les histiocytes. Ce fait est particulièrement bien étayé lorsque des épidémies de DENV-2 « asian american » font suite à des épidémies de DENV-1.

Les Antilles françaises et la Guyane n'échappent pas à la règle, avec une situation endémique marquée par des recrudescences saisonnières en période humide et la survenue régulière d'épidémies d'ampleur et de gravité variables. Ces dernières années, une surveillance épidémiologique permanente est réalisée par

la Cellule interrégionale d'épidémiologie (CIRE) Antilles-Guyane. Cette surveillance a permis d'objectiver une modification de l'épidémiologie de la dengue avec des épidémies plus fréquentes et plus sévères au fur et à mesure de la co-circulation de plusieurs sérotypes, caractéristiques d'une évolution vers l'hyperendémicité (BASAG 2007 n° 9) (fig. 1) [2].

Au total, un martiniquais sur 5 aurait contracté la dengue au moins une fois dans sa vie.

Au début de la dernière épidémie, les pédiatres martiniquais se sont trouvés face à des informations concordantes et alarmantes : évolution hyperendémique favorisant les dengues secondaires chez les enfants, circulation quasi univoque du sérotype DENV-2, dont ils avaient expérimenté la virulence particulière lors de la co-circulation DENV-2/DENV-4 durant l'épidémie de 2005-2006, mortalité particulière des enfants lors de l'épidémie guyanaise de 2006, également à DENV-2 et décès d'un enfant drépanocytaire dès la période pré-épidémique.

La question de mesures efficaces de protection des enfants contre les moustiques s'est alors posée en urgence.

La protection contre *Ae. aegypti* est un challenge difficile. Il s'agit d'un moustique très noir, d'environ 5 mm, avec des anneaux blancs aux pattes et sur le thorax. Seule la femelle est hématophage. Elle pique plutôt en début et en fin de journée. Ce moustique est dit domestique car ses gîtes larvaires, créés par l'homme, se trouvent essentiellement dans et autour des habitations. Surtout, les mesures de protection collectives et individuelles doivent se décliner sur une durée prolongée, très différente de la problématique de « protection du voyageur » qui fait l'objet des principales recommandations occidentales : ainsi la dernière épidémie de dengue en Martinique a-t-elle duré 22 semaines au total.

Dans les Départements français d'Amérique (DFA), les stratégies de lutte contre la dengue sont élaborées par la Cellule de veille sanitaire et rassemblent autour du préfet les décideurs institutionnels. La modélisation du cycle saisonnier endémique autorise une prédiction fiable des épidémies 2 mois avant leur pic. La définition des seuils d'alerte et la déclinaison des actions à entreprendre sont formalisées via un document intitulé « Programme de surveillance et d'alerte et de gestion des épidémies de dengue » [3].

* Auteur correspondant.
e-mail : Yves.Hatchuel@chu-fortdefrance.fr

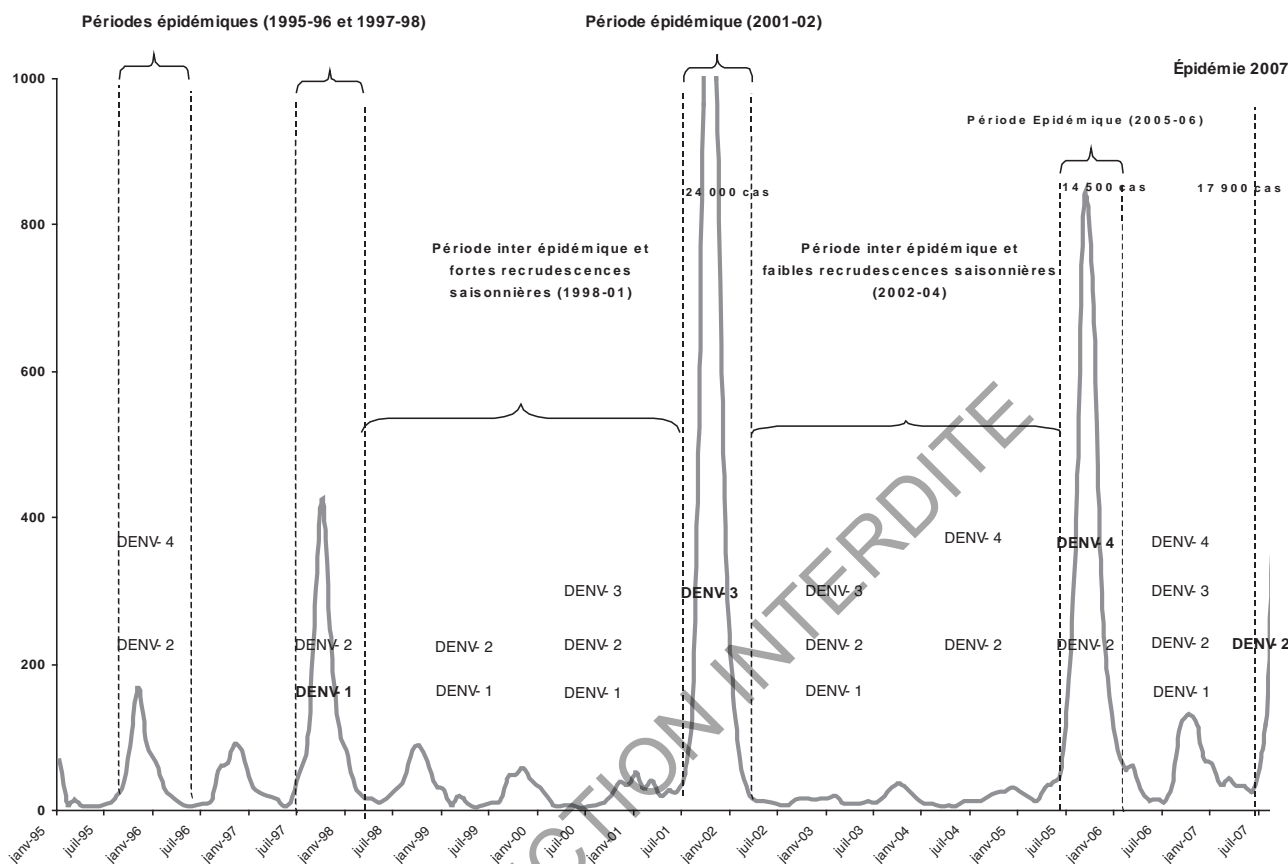


Figure 1. Épidémies de Dengue en Martinique [2].

En 2007 : 17 900 cas, dont 352 hospitalisés ; taux de sévérité : 1,2 % ; 2 décès au cours de l'épidémie, 2 en période pré-épidémique (dont une forme hémorragique chez un enfant drépanocytaire de 11 ans). À noter, durant la même période, 3 décès pédiatriques en Guadeloupe (formes hémorragiques avec état de choc chez un nourrisson de 8 mois et chez des enfants de 9 et 12 ans).

Ce document de 48 pages, dont la dernière actualisation avait eu lieu en juin 2007 juste avant la dernière épidémie, ciblait les interventions essentiellement sur les actions du service de démoustication et ne prévoyait aucune stratégie d'approvisionnement ni en moustiquaires imprégnées ni en répulsifs cutanés.

De leur côté les recommandations officielles nationales étaient ambiguës ou peu adaptées à la situation :

- l'interdiction par l'AFSSAPS de tout répulsif avant 30 mois « par précaution » retirait à la population devenue la plus fragile un moyen de protection majeur ;

- dans les « recommandations aux voyageurs 2006 » publiées dans le BEH, le conseil supérieur d'hygiène publique, reprenant les recommandations des CDC étatsuniens, considérait que, devant le « risque de contacter une maladie grave », l'utilisation des répulsifs ne pouvait être « totalement exclue » avant 30 mois. Il autorisait particulièrement l'utilisation du DEET, dont l'expérience est la plus ancienne, dès 2 mois à une concentration < 30 %.

Ces dernières recommandations visaient essentiellement des expositions de courte durée. Elles contournaient ainsi la difficile question de la toxicité à des expositions répétées, particulièrement chez le jeune enfant. Les répulsifs cutanés n'ayant pas le statut de

médicaments, ils n'ont pas fait l'objet d'étude « autorisation de mise sur le marché » (AMM). On note ainsi l'absence totale d'étude de toxicité chronique chez l'animal juvénile alors que ces produits sont potentiellement des neurotoxiques et que les « pesticides » en général ont été globalement mis en cause dans la survenue de leucémie aiguë chez l'enfant [4].

Le dispositif communautaire « Biocides », mis en place par la directive 98/8/CE du parlement européen et du conseil du 16 février 1998, prévoit une procédure de type AMM. À ce jour, l'inscription des répulsifs corporels sur les listes de cette directive est toujours en attente. Les premières AMM de produits répulsifs cutanés ne pourront ainsi être délivrées qu'à partir de 2009-2010.

Dans l'attente, les pédiatres martiniquais ont donc été conduits à adapter les diverses recommandations à la situation des enfants dont ils avaient la charge. Nous avons souhaité nous dégager d'un « principe de précaution » maximaliste, qui laisserait les enfants exposés à une maladie parfois grave, pour tenter une synthèse qui dégage le rapport bénéfice/risque optimal en période épidémique. Les principes retenus ont été les suivants :

- non-banalisation de l'utilisation des répulsifs avec application stricte des recommandations de l'AFSSAPS (interdiction avant

30 mois) en dehors des périodes épidémiques. Le risque résiduel de dengue en période « endémique » étant trop faible pour justifier des recommandations de protection indéfinies ;

– ciblage des enfants à risque particulièrement les drépanocytaires ;

– concernant l'utilisation du DEET entre 6 et 30 mois, considérant que cette utilisation était destinée à une protection de courte durée entre les périodes où l'enfant doit être protégé, sous une moustiquaire de berceau imprégnée, nous avons repris les recommandations de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire du Canada qui préconise une concentration de 10 %, assurant une protection de 4 heures [5].

Ces recommandations, diffusées trop tardivement se sont heurtées à des problèmes d'organisation pratiques :

– absence de distribution de moustiquaires pré-imprégnées industriellement en Martinique. L'alternative reposait alors sur l'imprégnation domestique par trempage. Outre que cette procédure est moins pérenne et à risque d'intoxication lors de l'imprégnation, les produits étaient de diffusion très restreintes ;

– le service de pédiatrie du CHU de Fort-de-France a commandé des moustiquaires imprégnées, tant pour la protection d'enfants hospitalisés atteints de pathologie chronique que pour l'isolement des enfants virémiques, afin de prévenir les cas secondaires. Le temps nécessaire au référencement d'un fournisseur, de commande, d'élaboration de procédures de nettoyages en accord avec le CLIN, d'information de l'encadrement et du personnel, l'épidémie était finie ;

– approvisionnement inégal des pharmacies d'officine en répulsifs validés. Cet approvisionnement s'est cependant amélioré durant l'épidémie avec, par exemple, la disparition de la citronnelle des rayonnages. À noter l'absence, sur le marché, de formulation de DEET < 20 % en application. Seule la forme spray, exposant au risque d'inhalation, est disponible.

Au vu des difficultés rencontrées par les professionnels, on n'est pas surpris que, selon une enquête récente postérieure à la dernière épidémie, BASAG 2008 n° 7 [2], le grand public utilise peu les mesures de protection individuelle. Les moustiquaires sont régulièrement utilisés par 29 % et les répulsifs par à peine plus de 10 % des personnes interrogées. Ceci est d'autant plus paradoxal que la population, globalement bien informée, déclare être très favorable à la protection individuelle contre la dengue depuis peu considérée comme une maladie grave, 39 % des répondants lui ayant attribué la note maximale (10/10) de gravité. Ainsi la demande sociale de protection peine-t-elle à trouver une réponse sanitaire structurée. Ces difficultés soulignent la nécessité de disposer de recommandations suffisamment consensuelles très en amont des épidémies. Or celles disponibles présentent des différences très sensibles. Pour ne prendre que la question des répulsifs chez les nourrissons, les recommandations nationales privilégient le DEET du fait de son plus grand recul alors que les fabricants privilégient l'IR3535 et le KBR3023 (Icaridine) pour leur produits « enfants » et que les autorités de la Réunion recommandent l'IR3535 pour la protection contre le chikungunya (<http://chikungunya.net/protection/listeavec>

htm). Lorsque le DEET est retenu, les concentrations préconisées diffèrent grandement entre autorités françaises et canadiennes, les premières favorisant l'efficacité, les secondes l'innocuité. L'âge limite autorisé varie entre 2 extrêmes de 2 et de 30 mois. Or, si à 30 mois l'usage des répulsifs cutanés est incontournable, leur intérêt est douteux à 2 mois où la protection repose principalement sur les moustiquaires de berceau éventuellement complétées par des vêtements imprégnés. Peut-être plus que sur le choix de la molécule, les recommandations devraient d'abord s'attacher à la galénique (éviction des sprays, solvants, présence de terpènes, sécurité des flacons) et à la qualité de l'étiquetage. La réglementation devrait être durcie selon ces recommandations, par exemple en interdisant la mention « enfant » sur des sprays ou « bébés » (mention retrouvée sur plusieurs préparations commerciales actuelles) sur des produits interdits au moins de 30 mois. Cette réglementation devra être rigoureusement appliquée ce qui est loin d'être le cas actuellement (BASAG 2008 n°5) [2].

Enfin, les recommandations devraient également porter sur le choix et le bon usage des insecticides pulvérisés à domicile.

L'idéal serait une stricte application de la directive européenne biocide obligeant les fabricants à des études de toxicité chronique chez l'animal jeune qui permettraient d'étayer scientifiquement les recommandations. La lenteur du processus montre bien que, vue d'Europe, la dengue est une pathologie orpheline nonobstant ses 100 millions de victimes annuelles. Aux Antilles françaises, elle va devenir un axe prioritaire du nouveau Centre d'Investigation Clinique et d'Épidémiologie Clinique (CIC-EC). À la demande de la société Martiniquaise de pédiatrie, la CIRE Antilles-Guyane a saisi en avril dernier l'AFSSAPS et le comité de coordination de toxicovigilance sur l'utilisation prolongée des répulsifs chez l'enfant. Enfin, depuis la publication du groupe de pédiatrie tropicale en 2007 [6], des échanges réguliers ont eu lieu sur ce sujet, échanges qui se poursuivent publiquement durant cette table ronde. Nous espérons ainsi dégager des recommandations consensuelles avant les prochaines épidémies. Pour être totalement opérationnelles, ces recommandations devront être adaptées à chaque contexte local.

Références

1. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007;370:1644-52.
2. Bulletins d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane, disponibles sur <http://www.martinique.sante.gouv.fr/>
3. Chaud P, Yébakima A. Programme de surveillance, d'alerte et de gestion des épidémies de dengue en Martinique. *Version.2 – juin 2007*; http://www.invs.sante.fr/publications/2007/psage_dengue_martinique/psage_dengue_martinique_2007.pdf
4. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med* 2006;63:131-4.
5. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire Santé Canada. Insectifuges corporels contenant du DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide et composés apparentés). 15 avril 2002. <http://www.pmra-arla.gc.ca>.
6. Sorge F, Imbert P, Laurent C, et al. Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. *Arch Pediatr* 2007;14:1442-50.

ELSEVIER
MASSONProtection anti-moustique chez l'enfant :
recommandations pragmatiques

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Chikungunya, Nourrissons,
Insectifuges, Zoonose, Moustiques

Mesures de protection contre les moustiques à la Réunion durant l'épidémie de chikungunya en 2005-2006 et depuis

Protection measures against mosquito bites in Reunion island
during chikungunya epidemics in 2005-2006 and since then

M. Tamburro*, T. Depertat

Service de Pédiatrie, CHG Saint-Paul, La Réunion

1. L'infection par le virus chikungunya

Le chikungunya est une arbovirose transmise par un moustique du genre *Aedes*. Le mot « chikungunya » dérive du dialecte Bantou et signifie « marcher courbé ».

L'épidémie de La Réunion est due à un virus Chikungunya issu d'une souche africaine, et semble-t-il à un vecteur unique, *Aedes albopictus*.

1.1. Agent

Le virus (Alphavirus de la famille des *Togaviridae*) a été isolé pour la première fois en 1953 au cours d'une épidémie au Tanganika (future Tanzanie). C'est un virus à ARN dont les polymérase commettent de nombreuses « erreurs » de transcription à l'origine de mutations. Une étude initiée par le Centre de Référence des Arbovirus et poursuivie à grande échelle grâce à la plateforme de Génotypage des Pathogènes de l'Institut Pasteur, a montré des modifications dans les génomes viraux d'une part et dans une protéine (E1) d'attachement au moustique d'autre part, suggérant une évolution adaptative des souches virales en cause dans l'épidémie de la Réunion.

1.2. Réservoir

En dehors de la période épidémique où le réservoir principal est l'homme, des études sont en cours et des espèces déjà connues comme réservoir probables : singes macaques (île Maurice), lému-riens, chauves souris (Mayotte, Madagascar), peut-être des oiseaux (moineaux, hirondelles) par le biais de parasites, des oiseaux migrateurs, voire des animaux domestiques (Carte mondiale du Chikungunya).

1.3. Contamination

Aedes albopictus est connu comme un « nuisible » ordinaire par la population réunionnaise. Il s'agit d'un moustique tigré noir et blanc, de 8 à 10 mm, diurne avec un pic d'activité en début et fin de journée ou plus si sa reproduction est difficile, il peut également piquer la nuit s'il est dérangé.

L'épidémie de La Réunion a permis d'authentifier également une transmission materno-néonatale [1]

1.4. Historique de l'épidémie régionale [2,3]

L'épidémie a d'abord touché la côte kenyane puis l'archipel des Comores dont fait partie Mayotte, Madagascar, l'île Maurice et La Réunion (fig. 1).

À La Réunion, l'épidémie a évolué en 2 temps à partir de mars 2005 avec un léger pic en mai et une baisse jusqu'en septembre, puis une reprise en octobre et une véritable explosion du nombre de cas de décembre 2005 à février 2006 et décroissance rapide en mars.

Dès décembre 2005 des formes atypiques, des formes graves et des décès ont été signalés.

Quelques chiffres :

- plus de 45 000 cas estimés la 2^e semaine de février ;
- 266 000 cas cliniques estimés au total ;
- 246 hospitalisations en réanimation ;
- en 2006, 254 décès mentionnant la mention chikungunya ;
- une quarantaine de cas de transmissions materno-néonatales avec confirmation biologique ;
- à Mayotte, 7290 cas suspects déclarés (nombre très inférieur au nombre probable) ;
- 37 % de la population lors d'une enquête fin 2006 aurait eu des signes compatibles.

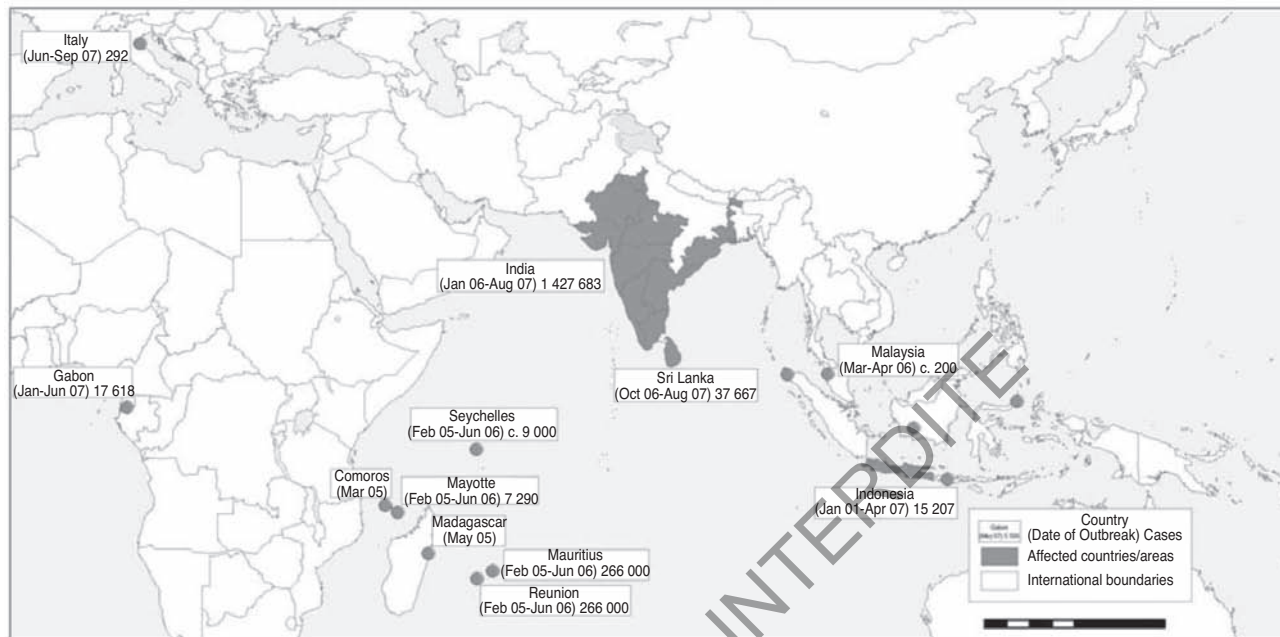
1.5. Formes cliniques

Outre la forme algo-éruptive avec syndrome dengue-like, d'évolution aiguë ou sub-aiguë, ont été décrites des formes dites émergentes, notamment neurologiques, quelquefois mortelles chez des sujets sans antécédents pathologiques :

- enfant :
 - encéphalite : 1 cas documenté avec décès chez un enfant de 9 ans ;
 - épidermolyses bulleuses d'évolution favorable ;
 - nombreuses formes hyper-algiques nécessitant des antalgiques de palier III ;
 - difficultés majeures de déglutition chez le nourrisson.
- adulte :
 - hépatites graves ou fulminantes ;
 - myocardites et péricardites ;
 - myélo-méningo-encéphalites ;
 - polyradiculonévrites.

* Auteur correspondant.
e-mail : m.tamburro@wanadoo.fr

Chikungunya Outbreak reported countries, as of October 2007



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Map Production: Public Health Mapping and GIS Communicable Diseases (CDS) World Health Organization



World Health Organization

Figure 1. Risque de transmission d'infection du virus Chikungunya dans le Monde en 2007. OMS.

- transmission materno-néonatale :
 - accouchement en phase de virémie maternelle avant l'apparition d'anticorps chez la mère (IgM détectables à J4-5) ;
 - environ 10 % d'admission en réanimation pour méningo-encéphalite.

Au total, devant ces tableaux et l'ampleur de l'épidémie, la communauté de santé, toutes professions confondues a été extrêmement mobilisée pendant plus de 3 mois.

2. La lutte contre le vecteur *Aedes* [4]

En l'absence de vaccin efficace disponible et de traitement curatif, seule la lutte contre le vecteur et la prophylaxie antivectorielle étaient les moyens utilisables pour limiter l'épidémie.

Pour la démontstration collective, aucun des critères nécessaires n'était présent. Ces critères sont : une stratégie adaptée au vecteur et à la situation de crise, des ressources humaines et matérielles, une acceptation forte de la population.

Au final une stratégie de désinsectisation systématique de tout le tissu urbain a été mise en œuvre à partir de février 2006. Les produits utilisés ont été la Deltaméthrine en volume ultra faible épandue la nuit et le lendemain, information des habitants, destruction des gîtes larvaires et traitement chimique larvicide des gîtes indestructibles (*Bacillus thurengensis israelensis*).

Les acteurs institutionnels, DRASS, IRD, les groupes hospitaliers, les collectivités territoriales (Conseil Général, Municipalités) relayés

souvent par des associations, se sont mobilisés pour des actions d'information du public, d'évaluation des actions de désinsectisation et des pratiques domestiques (cultures domestiques et de jardin).

2.1. Pour les pratiques individuelles

Profusion de produits insectifuges présentés dans les supermarchés, les stations services, les pharmacies, mais une information indigente tant auprès des professionnels de santé que du grand public sur les critères de choix (rapport bénéfice/risque) dont même les médecins libéraux se plaignent.

En janvier 2006 diffusion du BEH [5] et d'une note issue des recommandations de l'AFSSAPS [6]. Cette note a été largement distribuée auprès des pharmaciens, des PMI et des crèches, des hôpitaux, mais peu auprès des médecins et du grand public [7]. Cette note était peu claire, laissait la possibilité de choisir des huiles essentielles, ne recommandait pas de DEET avant 30 mois, ne donnait pas de détails sur les précautions d'usage du DEET, ne déconseillait pas les spray chez les petits nourrissons. L'IRD devait rédiger de nouvelles recommandations mais celles-ci n'ont pas été diffusées avant la fin de l'épidémie.

Dans la population réunionnaise, ces recommandations ont été très inégalement accueillies et appliquées pour des raisons variées : coût, accès aux produits (insectifuges et moustiquaires), impression plus ou moins claire de toxicité, pratiques de médecines traditionnelles (enquête en cours).

2.2. En 2009

Les leçons ont été tirées de ces multiples désorganisations.

La CIRE Réunion Mayotte réalise une surveillance de période dite « inter-épidémique » avec une méthodologie diagnostique qui a permis de retrouver 6 cas de chikungunya probables entre avril 2007 et avril 2008 [8].

Des actions de pédagogie préventives et d'information sont maintenant bien développées, sinon coordonnées : la DRASS, l'INSERM en collaboration avec des associations, les hôpitaux, l'Union des Médecins Libéraux réalisent des actions qui couvrent toutes les zones urbaines ou rurales [9].

Des recommandations concernant l'utilisation des insectifuges éditées et diffusées par l'AFSSAPS et les stratégies prévues pour améliorer l'accès des populations à ces produits restent cependant à venir.

Nous présenterons et discuterons les résultats d'une étude en cours sur les connaissances et usages des insectifuges chez l'enfant dans la région de Saint-Paul.

Références

1. Boutin JP. Le chikungunya à La Réunion en 2006. *Med Trop* 2006;66;221-5.
2. Pialoux G, Gauzère BA. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:319-27.
3. Flahault A, Aumont G, Boisson V, et al. Chikungunya, La Réunion and Mayotte, 2005-2006 : une épidémie sans histoire ? *Santé Publique* 2007 May-Jun ;19 Suppl 3:S165-95.
4. www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya/default.htm.
5. http://www.invs.sante.fr/beh/2006/hs_310106/hs_310106.pdf.
6. <http://www.perinat-reunion.org/repulsif-chik.pdf>.
7. www.urml-reunion.net/chikungunya/index_chikungunya.html.
8. www.invs.sante.fr/publications/epirem/epirem_.pdf.
9. www.chikungunya.net.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Paludisme, Prévention
antivectorielle, Moustiques

Protection antivectorielle contre le paludisme. Révision de la Conférence de consensus 2007

Arthropod bites protective measures in malaria.
The French recommendations, 2007

P. Imbert

*Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin,
69, avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé, France*

Le paludisme représente la principale menace infectieuse pour le voyageur qui se rend sous les tropiques. Il est transmis par des anophèles, moustiques à activité nocturne. En complément de la chimioprophylaxie, la protection antivectorielle est donc essentielle pour sa prévention, comme l'a rappelé la récente Révision de la Conférence de consensus en 2007 [1], dont les recommandations ont été intégrées dans la dernière version des Recommandations sanitaires aux voyageurs en France [2]. Elle comporte essentiellement trois mesures qui seules ou en association, ont apporté la preuve de leur efficacité dans la prévention du paludisme : la moustiquaire imprégnée d'insecticides, la protection vestimentaire avec le port de vêtements imprégnés d'insecticides et les répulsifs cutanés.

1. La moustiquaire imprégnée

Pendant le sommeil, son usage est recommandé quel que soit l'âge. Avant l'âge de la marche, cette mesure est à privilégier chez l'enfant éveillé. Par précaution, il faut laver le jeune enfant avant la mise sous moustiquaire pour enlever le répulsif appliqué précédemment.

Les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides ont montré en zone d'endémie une grande efficacité chez l'enfant et la femme enceinte pour réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme [3]. Elles sont particulièrement recommandées chez l'enfant voyageur [1, 2]. La toxicité de l'insecticide déposé sur la moustiquaire est considérée comme nulle [4]. La durée d'efficacité d'une moustiquaire imprégnée est d'environ 6 mois (3 à 4 lavages) mais on trouve maintenant des moustiquaires efficaces pendant plusieurs années. La moustiquaire peut aussi être ré-imprégnée. Elle est utilisée durant la nuit mais peut l'être aussi en journée durant les périodes de repos des jeunes enfants [5].

2. La protection vestimentaire

Le port de vêtements couvrants et amples (chemise à manches longues, pantalon et chaussettes) à partir du coucher du soleil assure

une efficacité incomplète. L'imprégnation des vêtements par de la perméthrine est recommandée chez l'enfant [1, 2]. La durée d'efficacité de l'imprégnation est de l'ordre de 5 lavages. Des vêtements pré-imprégnés, dont la durée d'efficacité est de plusieurs semaines, ont pu être testés chez l'adulte, mais ne sont pas disponibles chez l'enfant. La perméthrine appliquée sur les vêtements peut être considérée comme sans danger quel que soit l'âge de l'enfant [1].

3. Les répulsifs cutanés (Tableau I)

Ces produits éloignent les moustiques sans toutefois les tuer. Ils sont maintenant soumis à la législation européenne « Biocides », appliquant une procédure de type « autorisation de mise sur le marché », seuls persistant quatre principes actifs efficaces contre les piqûres d'anophèles pendant au moins 6 heures, s'ils sont utilisés à des concentrations suffisantes :

- le diéthyltoluamide, ou DEET, à une concentration de 30 à 50 %,
- le p-menthane-3,8 diol, ou citriodiol, à une concentration de plus de 20 %,
- l'icaridine, ou KBR 3023, à une concentration de plus de 20 %,
- et l'éthyl-butyl-acetyl-amino-propionate, ou IR 3535, à une concentration de plus de 20 %.

L'association de DEET à 20 % et de perméthrine à 0,5 % a aussi montré son efficacité dans le cadre de la prévention du paludisme de l'enfant de plus de 5 ans [6].

L'absorption cutanée de ces substances est variable et leur toxicité chez l'enfant n'a jamais été étudiée. La barrière hémato-encéphalique est comparable à celle de l'adulte dès la vie fœtale, mais la maturation des systèmes enzymatiques protégeant le cerveau des substances toxiques n'est acquise que plusieurs mois après la naissance [7].

La toxicité neurologique du DEET à forte concentration est source de débats [5]. Le citriodiol présente un risque théorique de convulsion, mais cet effet n'a jamais été rapporté en 15 ans d'utilisation, ce qui suggère un excellent rapport bénéfice-risque pour la protection des jeunes enfants dès l'âge de 6 mois. L'icaridine possède une toxicité hépatique chez l'animal. L'IR 3535 n'a jamais conduit à des effets secondaires graves. Le fabricant ne le recommande cependant pas à une concentration de plus de 20 % chez l'enfant de moins d'un an.

* Auteur correspondant.
e-mail : patrick.imbert@santarm.fr

Tableau I
Recommandations de l'Afssaps pour l'utilisation des répulsifs cutanés [2]

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol ^a	20 à 50 %	<i>Mosiguard (spray)</i>
	IR 3535	20 à 35 %	<i>Akipic (gel)^d, Cinq sur cinq Tropic lotion^e Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Moustifluid lotion protectrice jeune enfants, Moustifluid lotion protectrice zones tempérées^f, Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)</i>
	DEET ^b	20 à 35 %	<i>Mouskito Tropic^g (spray ou roller), Mouskito Trave^g stick, Mouskito Tropical spray^g</i>
	KBR 3023 ^c	20 à 30 %	<i>Insect écran peau enfant, Mousticologne spécial zones infestées (lotion)</i>
> 12 ans	Les mêmes substances que la catégorie précédente	aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 20 à 50 %	Tous ceux cités + <i>Insect écran peau adulte (gel ou spray), King, Pikpa adultes, Repel insect adultes</i>
	+ KBR 3023 ^c	20 à 30 %	<i>Insect écran spécial tropiques</i>
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	<i>Akipic (gel), Cinq sur cinq Tropic lotion, Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion),</i>

^asauf si antécédents de convulsions.

^bsauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du diéthyl toluamide (DEET) avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes ; attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3).

^climiter l'utilisation consécutive à un mois.

^dle fabricant le recommande à partir de 4 ans.

^ele fabricant le recommande à partir de 36 mois.

^fle fabricant le recommande à partir de 6 ans.

^gle fabricant le recommande à partir de 5 ans.

Précautions d'emploi : Pas plus de 3 applications/jour. Éviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

3.1. Quelles sont les recommandations pour l'usage des répulsifs ?

Au Canada, l'usage des répulsifs est déconseillé au-dessous de 6 mois [8]. Aux États-Unis, le DEET à 30 % est recommandé au-dessus de l'âge de 2 mois [9]. Au Royaume-Uni, le DEET peut être utilisé dès l'âge de 2 mois, à la concentration de 50 % [10]. En France, en l'attente de la législation européenne, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), par précaution, en raison des incertitudes sur la toxicité de ces produits, n'en recommande aucun pour les enfants au-dessous de 30 mois. Toutefois, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) juge qu'il est difficile d'interdire tout répulsif aux enfants de moins de 30 mois lorsqu'un risque majeur de contracter une maladie grave existe, que ce soit dans un contexte épidémique ou surtout pour un séjour de courte durée. Il convient alors d'évaluer les risques et les bénéfices attendus et de distinguer l'utilisation temporaire, brève, de répulsifs lors d'un court séjour, de celle prolongée, répétée, par des résidents en zone d'endémie/épidémie. Le HCSP, en complément de l'utilisation de moustiquaires et de vêtements imprégnés, juge qu'il est possible de se rallier aux recommandations des CDC qui autorisent l'utilisation du DEET

dès l'âge de 2 mois, à condition de ne pas dépasser certaines concentrations (30 %) et de respecter les contre-indications et les précautions d'emploi [2].

L'application d'insectifuge durant la grossesse n'a été étudiée qu'une seule fois [5]. Dans cette étude, l'absence de toxicité du DEET à 20 %, appliqué chez la femme après le premier trimestre de grossesse, a été montrée pour elle, pour son fœtus et pour le développement neurologique du nourrisson. Les américains [9] et les britanniques [10] ne restreignent pas l'application de DEET chez les femmes enceintes ou allaitant un enfant de plus de 2 mois, contrairement à la société canadienne de pédiatrie qui le déconseille chez la femme enceinte ou allaitante [8]. L'IR 3535 est le seul répulsif non contre-indiqué par Afssaps chez la femme enceinte, à des concentrations de 20 à 35 %, compte tenu de l'absence de notification d'effets indésirables chez le nouveau-né et le nourrisson, après plus de 20 ans d'utilisation pendant la grossesse (avis d'expert) [1]. Le même constat peut être porté pour le citriodiol, avec un recul de 15 ans.

Chez l'enfant de plus de 12 ans, les mêmes répulsifs sont utilisés avec des concentrations pouvant être supérieures (citriodiol de 30 à 50 %, DEET de 30 à 50 %, IR 3535 de 20 à 35 %), comme chez l'adulte.

Quel que soit le répulsif, il faut limiter le nombre d'applications à une fois par jour en dessous de 30 mois, deux fois par jour entre 30 mois et 12 ans, et trois fois par jour après 12 ans et éviter les applications massives sur de longues périodes. Le répulsif doit être appliqué sur la plus petite surface de peau découverte non lésée. Il ne faut pas enduire les lèvres, les paupières, les doigts, et les zones de peau lésées des enfants. Il est préférable de laver la peau enduite quand le risque de piqûre cesse.

4. Autres mesures

Les insecticides atmosphériques nécessitent une alimentation électrique continue (diffuseurs utilisant des insecticides pyréthri-noïdes en plaquettes ou en liquide) et peuvent avoir une efficacité variable selon l'aération de la pièce (serpentins insecticides).

La climatisation d'une pièce close diminue l'activité du moustique. Elle doit être associée à l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée ou d'insecticides atmosphériques.

Les dispositifs électroniques à ultrasons, les bracelets, colliers, ou bandes imprégnées d'insectifuge, les pièges à moustiques, la plupart des huiles essentielles, la vitamine B1 orale ont une efficacité limitée ou nulle [1].

5. Conclusion

La protection antivectorielle est une composante essentielle de la prévention du paludisme. Ces dernières années, la réflexion a beaucoup progressé concernant son utilisation, et des avancées sont attendues prochainement, notamment chez le jeune enfant. Le problème principal reste celui de l'observance des différentes mesures, qu'il convient de favoriser lors de la consultation de l'enfant voyageur.

Références

1. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique, 2007 (révision de la conférence de consensus 1999). Texte long. *Med Mal Infect* 2008;39:68-117.
2. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008. *BEH* 2008;25-26:225-36.
3. Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000363. Review.
4. OMS. Malaria vector control and personal protection. WHO technical report series. 2006; 936, Genève, 2006.
5. Sorge F, Imbert P, Laurent C, et al. Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. *Arch Pediatr* 2007;14:1442-50.
6. Rowland M, Downey G, Rab A, et al. DEET mosquito repellent provides personal protection against malaria: a household randomized trial in an Afghan refugee camp in Pakistan. *Trop Med Int Health* 2004;9:335-42.
7. Saunders NR, Dziegielewska KM. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2007;369:821.
8. Koren G, Matsui D, Bailey B. Deet-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ* 2003;169:209-12.
9. Centers for Disease Control and prevention. Protection against mosquitoes, ticks, fleas and other insects and arthropods. In « Yellow book: Health information for international travel, 2008 ». <http://www.cdc.gov/travel/> (accès le 30 décembre 2008).
10. Chiodini P, Hill D, Laloo D, et al. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom, London, 2007, 106 p. http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1203496943315?p=1153846674367. Accès le 30 décembre 2008.

ELSEVIER
MASSONProtection anti-moustique chez l'enfant :
recommandations pragmatiques

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Barrière hémato-méningée,
Nourrisson, Répulsifs

Neurotoxicité des répulsifs chez l'enfant : état des connaissances

Current understanding of neurotoxicity of repellents in children

S. Auvin*

*Service de Neurologie Pédiatrique et des Maladies Métaboliques, CHU Hôpital Robert-Debré,
APHP, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France*

L'utilisation des répulsifs est un enjeu de santé publique étant donné les épidémies observées ces dernières années telles que les épidémies de Chikungunya ou de dengue [1]. Il existe un obstacle réglementaire à la prescription de répulsif comme protection chez l'enfant et surtout le nourrisson. Pour l'ensemble des substances actives répulsives évaluées (DEET, IR3535, KBR 3023, citriodiol), les recommandations actuelles de l'AFSSAPS sont les suivantes : ne pas utiliser chez les enfants de moins de 30 mois ; ne pas appliquer sur le visage et les mains des jeunes enfants (risque d'ingestion par voie orale) ; ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée ; ne pas appliquer sur les lésions cutanées étendues ; ne pas appliquer sur les muqueuses, limiter à 3 applications par jour.

Toutefois, une réflexion est engagée tant au niveau du **groupe d'experts sur l'évaluation des risques et de l'efficacité de substances et produits biocides de l'AFSSAPS** que de la **Société de Médecine des Voyages** et de la **Société Française de Parasitologie** qui organise actuellement des Recommandations de Pratique Clinique.

Nous discuterons ici l'état des connaissances sur la neurotoxicité des répulsifs, l'existence d'une présumée immaturité de la barrière hémato-encéphalique qui est un des arguments limitant l'utilisation chez les moins de 30 mois et enfin nous donnerons des pistes de réflexions en guise de synthèse.

1. Toxicologie des répulsifs

Une des caractéristiques communes de ces molécules est l'absence d'étude toxicologique chez des animaux juvéniles permettant une évaluation du pouvoir neurotoxique sur le cerveau en développement.

1.1. DEET (diéthyltoluamide)

Le DEET doit son effet insecticide à une neurotoxicité. Cette molécule est capable de se lier de façon réversible avec l'acétylcholinestérase d'insecte et avec celle de l'homme, mais d'autres cibles synaptiques sont possibles. Le passage transcutané du DEET est non négligeable. Pour ces raisons, le DEET est considéré comme potentiellement neurotoxique. Au vu des mécanismes d'action du

DEET, les recommandations ont été plus prudentes en le contre-indiquant également « chez les enfants de 30 mois à 12 ans ayant eu des antécédents de convulsions » en plus de la contre-indication chez les moins de 30 mois.

Le DEET semble assez largement utilisé (23-29 % des enfants américains régulièrement exposés). Dix-huit cas d'encéphalopathie en lien avec le DEET ont été rapportés avant 1992 et aucun cas depuis 1992 [2]. Treize cas sur 18 seraient en lien avec une application topique du produit mais une analyse des cas ne permet pas d'exclure une autre pathologie [3]. Enfin une étude épidémiologie récente ne confirme pas que les enfants aient une sensibilité plus grande au DEET que les adultes [4]. Étant donné la large utilisation du DEET, notamment aux États-Unis, la fréquence des convulsions ne paraît pas très élevée.

1.2. IR3535 (éthylbutylacétylamino-propionate)

Il n'existe à ce jour aucune donnée chez l'animal juvénile. Toutefois, aucun effet secondaire notable ne semble avoir été signalé depuis 30 ans [1].

1.3. KBR 3023 (icardine)

Nous ne disposons pas de données toxicologiques animales et particulièrement sur des animaux juvéniles.

1.4. Citriodiol

Il s'agit d'une molécule dérivée de l'eucalyptus citronné. Le citriodiol contient des terpènes qui sont connus pour leur pouvoir proconvulsivant. C'est pour cette raison qu'il existe une suspicion de neurotoxicité. Une nouvelle fois, il n'y a pas d'évaluation complète de toxicologie chez les animaux juvéniles. Cependant, aucun cas de toxicité n'a été rapporté depuis 15 ans alors que cette molécule est préconisée dès l'âge de 3 mois par le fabricant [1].

2. Existe-t-il un âge limitatif à l'utilisation des répulsifs ?

Les conclusions de février 2007 du groupe d'experts de l'AFSSAPS recommandaient de ne pas utiliser les répulsifs avant l'âge de 30 mois. Dans la partie IV de ce document, les éléments pour ne pas utiliser les répulsifs chez l'enfant de moins de 30 mois sont : « l'absence d'étude réalisée sur l'animal juvénile et l'immaturité du système enzymatique et de la barrière hémato-encéphalique

* Auteur correspondant.
e-mail : auvin@invivo.edu

(BHE) des enfants de moins de 30 mois ». Nous allons voir ici que ces notions « d'immaturation » ont évolué.

2.1. Physiologie de la BHE

Quel que soit le degré de maturation cérébrale, plusieurs paramètres conditionnent la diffusion d'une molécule à travers la BHE. Les éléments entrant en compte sont : la liposolubilité, le poids moléculaire, la concentration plasmatique et le degré de liaison aux protéines plasmatiques [5]. Il a longtemps été suggéré qu'il existait un certain degré d'immaturation de la BHE. S'agissant des molécules liposolubles, elles diffusent facilement dans tous les cas, que la BHE soit mature ou immature. Pour les molécules non liposolubles, il est maintenant acquis que les jonctions serrées sont présentes et fonctionnelles dès la naissance. Chez l'adulte, il existe une diffusion passive des molécules non liposolubles tandis que le mode de transport est plus complexe dans le cerveau immature.

2.2. BHE : immaturité ou fonctionnalité différente avec la maturation

Dans le cerveau immature, d'anciennes données avaient suggéré un fonctionnement immature de la BHE, alors qu'il s'agit plus probablement d'un fonctionnement différent [6]. L'origine de cette controverse vient du fait que la concentration protéique du LCR chez le prématuré et le nouveau-né est plus élevée.

De plus, le volume de distribution change constamment au cours du développement. Pour analyser les modifications de concentrations protéiques ou d'autres substances, il faut tenir compte du fait que la taille de la tête chez un tout-petit va diminuer avec le temps en proportion dans le calcul du volume de distribution.

2.3. Systèmes enzymatiques

Il n'y a quasiment aucune donnée sur la maturation des systèmes enzymatiques cérébraux humains et l'extrapolation avec des données animales n'est pas possible puisque inexistante.

Le deuxième aspect important est le degré d'immaturation des paramètres qui vont entrer en jeu pour qu'une molécule soit éliminée de l'organisme : principalement métabolisme hépatique et clairance rénale. Il est difficile de faire une conclusion générale car chaque molécule a un métabolisme propre. On retient en général qu'il existe une bonne efficacité de ces différents systèmes vers 6 mois et que les fonctions sont proches de la maturité vers 1 an.

3. Synthèse

Il est évident que des données complémentaires de neurotoxicité sont nécessaires en particulier avec des études pour chaque molécule chez l'animal juvénile. La limite des 30 mois retrouvée pour tous les répulsifs semble plus être une précaution que justifiée par des données expérimentales ou cliniques. Il est vrai qu'aucune donnée de toxicologie n'est disponible.

Il n'existe pas de référence bibliographique pour formuler cette limite d'âge. De plus, le concept d'immaturation de la BHE est partiellement remis en cause. Dans tous les cas, la plupart des molécules évoquées ici sont liposolubles. Elles passent donc facilement la BHE quel que soit le degré de maturité de la BHE.

Il semble donc qu'il soit plus intéressant de se tourner vers les données épidémiologiques ou des centres antipoison en particulier dans les pays où ces molécules sont autorisées chez le nourrisson à partir de 6 mois.

C'est sur ces données, ou plutôt cette relative absence de données, que va devoir se baser la réflexion concernant la sécurité d'emploi des répulsifs de l'enfant.

Références

1. Sorge F, Imbert P, Laurent C, et al. Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. *Arch Pediatr* 2007;14:1442-50.
2. Briassoulis G, Narlioglou M, Hatzis T. Toxic encephalopathy associated with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:8-14.
3. Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ* 2003;169:209-12.
4. Bell JW, Veltri JC, Page BC. Human Exposures to N,N-diethyl-m-toluamide insect repellents reported to the American Association of Poison Control Centers 1993-1997. *Int J Toxicol* 2002;21:341-52.
5. Pardridge WM. Blood-brain barrier genomics and the use of endogenous transporters to cause drug penetration into the brain. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2003;6:683-91.
6. Johansson PA, Dziegielewska KM, Liddelow SA, et al. The blood-CSF barrier explained: when development is not immaturity. *Bioessays* 2008;30:237-48.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Moustiques, Insectifuges,
Insecticides

Protection antimoustique chez l'enfant : recommandations du Groupe de Pédiatrie Tropicale

Moskito bite protection in children. Recommendations
of the « Groupe de Pédiatrie Tropicale »

F. Sorge*, P. Imbert, F. Moulin, C. Laurent, A. Banerjee, N. Guérin, D. Gendrel

Département de Pédiatrie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, boulevard Denfert-Rochereau,
75014 Paris, France

1. Quels sont les enjeux ?

La prophylaxie d'exposition est la principale stratégie réalisable pour réduire la morbidité et la mortalité des infections transmises par les moustiques telles que le paludisme, la dengue et le chikungunya dans les régions subtropicales et l'encéphalite du virus du Nil de l'Ouest en Amérique du Nord [1].

Le Groupe de Pédiatrie Tropicale (GPTrop) a proposé des mesures de protection antimoustiques adaptées à l'enfant et suivi leur application dans le cadre de ces endémo-épidémies [2]. Le recours à des produits biocides pour limiter le risque de transmission d'infection grave oblige à la plus grande vigilance sur la balance bénéfice-risque de ces mesures pour le jeune enfant.

2. En quoi consiste la protection antimoustique ?

La protection antimoustique est composée de 2 actions complémentaires :

– 1. **La réduction du nombre de moustiques dans l'environnement** est réalisée au niveau de l'habitat en disposant de moustiquaires imprégnées d'insecticide aux fenêtres et aux portes et en utilisant un insecticide pyréthrianoïde diffusible : serpentín ou diffuseur chauffant (plaquette ou solution). Il est prudent de ne pas laisser un nourrisson à proximité immédiate d'un aérosol insecticide en raison des risques d'effets indésirables liés à une inhalation prolongée [3]. L'action préventive la plus efficace est la réduction des gîtes larvaires péri-domiciliaires [2].

– 2. **La prophylaxie d'exposition individuelle aux piqûres de moustiques** repose sur 3 mesures (Tableau 1) : la moustiquaire imprégnée d'insecticide pendant le sommeil et avant l'âge de la marche, les vêtements couvrants imprégnés d'insecticide, et l'application d'insectifuge sur les espaces de peau découverts.

La **moustiquaire** est une barrière physique qui est significativement plus efficace lorsqu'elle est imprégnée d'**insecticide pyréthrianoïde** rémanent environ 6 mois. Des moustiquaires pré-imprégnées efficaces durant plusieurs années sont depuis peu commercialisées [2].

Lorsque l'enfant est exposé aux moustiques, en particulier à l'extérieur, il peut être protégé par des **vêtements couvrants**. L'épaisseur des vêtements usuels ne protège pas totalement contre les insectes piqueurs. Il est nécessaire de les imprégner d'un insecticide pour réduire significativement le risque de piqûre. Les insecticides pyréthrianoïdes tels que la perméthrine sont choisis pour leur relative sécurité et leur efficacité insecticide rémanente durant 4 à 6 lavages. Des vêtements pré-imprégnés efficaces plusieurs semaines existent pour les adultes [2].

Tableau I
Recommandations du Groupe de Pédiatrie Tropicale pour la protection individuelle contre les maladies graves transmises par les piqûres d'arthropodes chez les enfants < 12 ans.

Protection sous moustiquaire imprégnée d'insecticide pyréthrianoïde :
Enfant avant l'âge de la marche ou endormi¹.

Enfant non protégé par une moustiquaire
1 Port de vêtements amples et couvrant le maximum de peau, imprégnés de perméthrine, quel que soit l'âge.

2 Application d'un insectifuge sur la plus petite surface de peau découverte non lésée, hors yeux, lèvres et mains :

– Enfant de 6 à 12 mois :
Citriodiol de 20 à 30 % ou DEET² de 10 % à < 30 %
Fréquence maximale d'application : 1 fois par jour

– Enfant de 12 à 24 mois : idem + IR 3535 à 20 %
Fréquence maximale d'application : 2 fois par jour

– Enfant de 24 mois à 12 ans :
Citriodiol 20 à 50 %
ou IR 3535 de 20 à 35 %
ou DEET² de 20 à 35 %
ou KBR 3023 de 20 à 30 %
Fréquence maximale d'application : 2 fois par jour

– Enfant de plus de 12 ans :
Idem. La concentration du DEET² peut aller jusqu'à 50 %
Fréquence maximale d'application : 3 fois par jour.

1. Par précaution, laver l'enfant pour enlever l'insectifuge résiduel appliqué avant la protection sous moustiquaire imprégnée.
2. Contre-indication relative du DEET : antécédents de convulsions.

* Auteur correspondant.
e-mail : freedso@gmail.com

Pour protéger les espaces de peau découverte, on applique un produit **insectifuge**. Les méthodes évaluant l'effet insectifuge des substances actives sont relativement codifiées mais les résultats des études en laboratoire et sur le terrain sont peu comparables [4]. L'efficacité dépend principalement du principe actif insectifuge, de sa concentration et de l'espèce d'arthropode. Les 4 principales substances insectifuges conseillées pour leur efficacité durable par l'OMS et par les principaux organismes nationaux de santé publique sont le citriodiol, l'icaridine, l'IR 3535 et le DEET [5-8; www.safetravel.ch/safetravel/]. Leurs caractéristiques différentielles sont résumées dans un article sous presse d'un n° spécial des Archives de Pédiatrie (Sorge et al., Arch Pédiatr 2009). L'AFSSAPS réserve l'usage des insectifuges aux enfants de plus de 30 mois en raison de « l'absence d'étude chez l'animal juvénile et d'une immaturité du système enzymatique et de la barrière hémato-encéphalique. Ces arguments seront discutés au cours de la table ronde avec Stéphane Aubin.

Le **citriodiol**, ou p-menthane-3,8 diol (PMD) est un dérivé de l'eucalyptus citriodora. Aucun effet indésirable n'a été signalé dans les centres de toxicovigilance en France (1999-2006) alors que le citriodiol était préconisé pour le nourrisson dès l'âge de 3 mois et pour la femme enceinte jusqu'en juin 2006 [9].

L'**icaridine**, ou hydroxyéthyl-isobutyl pipéridine carboxylate (KBR 3023) est un dérivé de la pipéridine. La fréquence des effets indésirables dans les cas d'expositions signalés était proche de celle du DEET (40% vs 43%), alors que l'icaridine était préconisée chez l'enfant de plus de 2 ans jusqu'en juin 2006 [9]. L'AFSSAPS limite son usage à 1 mois d'utilisation continue en raison d'une possible toxicité cumulative [5].

L'**IR 3535**, ou éthylbutyl acetyl aminopropionate est un analogue de l'alanine dont les effets indésirables signalés étaient des réactions cutanées bénignes [9]. Le fabricant le recommande chez l'enfant de plus de 12 mois et la femme enceinte, en raison de sa bonne tolérance depuis 40 ans. Pour l'AFSSAPS, l'IR 3535 n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte et l'usage chez la femme allaitante n'est ni recommandé, ni contre-indiqué.

Le **DEET** ou diéthyltoluamide, est une molécule synthétique dont l'utilisation mondiale est à la mesure de sa promotion, importante (www.deet.com). C'est l'insectifuge dont les effets secondaires sont le plus souvent rapportés en France et à l'étranger [9]. Sa neurotoxicité expérimentale [10] rend compte d'une partie des manifestations indésirables graves, voire mortelles, auxquelles il est associé [2]. Le DEET est de ce fait déconseillé par l'AFSSAPS à des concentrations supérieures à 35 % entre 30 mois et 12 ans et dans tous les cas s'il existe des antécédents de convulsions. Cependant, en situation de prévention d'une maladie grave, le Haut Comité de la Santé Publique conseille l'utilisation de DEET à 30% une fois par jour à partir de l'âge de 2 mois, de façon limitée dans le temps [5]. Concernant la femme enceinte, une seule étude randomisée contre placebo lors des 2^e et 3^e trimestres de grossesse a été réalisée et a démontré un passage transplacentaire sans morbidité significative [2]. Le DEET n'est pas conseillé par l'AFSSAPS chez la femme enceinte. Son usage est également déconseillé chez la femme allaitante. En regard de la large utilisation du DEET depuis 50 ans, son coefficient chimiothérapeutique est jugé acceptable par les autorités étatsunienne et britannique qui recommandent l'usage de DEET jusqu'à respectivement 30 % et 50 % dès l'âge de 2 mois. Le CDC justifie cette limite d'âge par une hyperperméabilité cutanée avant 2 mois ! Les évaluateurs suédois du DEET pour

l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ne recommandent pas actuellement son usage chez l'enfant de moins de 2 ans. Les arguments de chacun seront intéressants à discuter.

3. Quels sont les risques des mesures de prévention ?

La protection antivectorielle efficace utilise des produits biocides, c'est-à-dire des substances actives qui sont destinées à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action chimique ou biologique. La toxicité animale et humaine de ces biocides a été évaluée par l'organisme de l'OMS WHOPES.

Dans des conditions d'utilisation normales des matériaux imprégnés, les insecticides pyréthrinoides ne sont pas, au contact direct avec la peau ou les muqueuses des enfants, à des quantités suffisantes pour entraîner un effet indésirable grave [2]. Les vêtements sont généralement vaporisés de perméthrine sur leur face externe ce qui réduit le contact cutané avec l'insecticide. La perméthrine imprégnée sur les vêtements par trempage ne pénètre qu'en quantité négligeable [2]. Elle est utilisée comme crème scabicide dans certains pays européens. Par contre ces produits insecticides liquides sont caustiques et très dangereux. Ils ne doivent pas être laissés à portée des enfants.

La toxicité des produits insectifuges cutanés a été étudiée par différents organismes indépendants et a été surveillée par les réseaux de toxicovigilance nationaux [9]. Il ressort que ces insectifuges ne sont pas dangereux dans des conditions « normales » d'utilisation. Les accidents rapportés dans la littérature sont consécutifs à des mésusages de DEET. Dans la mesure où il existe des insectifuges aussi et parfois plus efficaces que le DEET, qui ne présentent pas ce risque, si minime soit-il, autant en faire profiter les enfants. Si l'usage occasionnel du DEET est probablement peu risqué pour l'enfant, qu'en est-il d'un usage prolongé ? Des études montrent que l'application cutanée de DEET pendant 2 mois peut causer des lésions cérébrales et entraîner des troubles neuro-développementaux chez des rats [10]. Il est logique de se demander s'il existe un phénomène semblable chez l'enfant, voire chez l'adulte. Et si les autres insectifuges n'entraînent pas eux aussi des effets secondaires en usage prolongé ? L'insuffisance d'études de toxicité de la reproduction, d'études de toxicité du développement (animal juvénile) et d'études d'application chronique de ces produits insectifuges font défaut pour apprécier le potentiel de sensibilité des jeunes enfants et des effets de leur usage prolongé chez l'enfant. C'est une des raisons pour lesquelles la procédure d'évaluation des produits insectifuges par l'EMA initiée il y a 10 ans n'est toujours pas achevée.

4. Balance bénéfiques/risques

Il existe un consensus international pour recommander la prévention antivectorielle de maladies transmises par les moustiques qui sont particulièrement graves chez le jeune enfant et qui justifient l'application d'insectifuge cutanée de façon transitoire chez le nourrisson. L'âge limite d'usage, la concentration maximale et la fréquence d'application des insectifuges chez le jeune enfant sont variables d'un organisme de réglementation de pays occidental à l'autre en fonction de l'estimation plus ou moins sécuritaire de la balance bénéfique/risque.

5. Conclusion

La protection des enfants contre les piqûres de moustiques est le seul moyen de prévention efficace contre la plupart des infections potentiellement mortelles transmises par les moustiques. Les pédiatres dont les consultants sont ou seront exposés aux moustiques des régions à risque devraient être informés de l'épidémiologie de ces maladies et des mesures individuelles de prophylaxie d'exposition d'un bon rapport bénéfice/risque adaptées à l'enfant (Tableau I). L'éducation des familles et des éducateurs est un élément important de l'observance de la protection antivectorielle des enfants.

En pratique : 2 fiches : protection antimoustique + insectifuges sont téléchargeables sur le site de la SFP (www.sfpediatrie.com : rubrique GPTrop/recommandations).

Références

1. OMS. Malaria vector control and personal protection. WHO technical report series 2006;936, Genève.
2. Sorge F, Imbert P, Laurent C, et al. Protection antivectorielle de l'enfant : insecticides et insectifuges. Arch Ped 2007;14:1442-50.
3. Sinha C, Seth K, Islam F, et al. Behavioral and neurochemical effects induced by pyrethroid-based mosquito repellent exposure in rat offsprings during prenatal and early postnatal period. Neurotoxicol Teratol 2006;28:472-81.
4. Barnard D. Biological assay methods for mosquito repellents. J Am Mosq Contr Ass 2005;21(4 Suppl):12-6.
5. Comité des Maladies liées aux Voyages et des Maladies d'Importation et Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008. BEH 2008;25-26 http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf.
6. www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/05pdf/acs-dcc3104.pdf.
7. www.atsdr.cdc.gov/consultations/deet/guidelines.html.
8. www.hpa.org.uk.
9. Saviuc P, Garnier R, Cochet A. Expositions par répulsifs antimoustiques enregistrées par les Centres antipoison et de toxicovigilance, France, 2000-2006. BEH 2008;23-4:222-4.
10. Abdel-Rahman A, Shetty AK, Abou-Donia MB. Subchronic dermal application of DEET and permethrin to adult rats, alone or in combination, causes diffuse neuronal cell death and cytoskeletal abnormalities in the cerebral cortex and the hippocampus, and Purkinje neuron loss in the cerebellum. Exp Neurol 2001;172:153-71.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Douleur, ONG

Expérience de « Douleurs Sans Frontières » en Arménie

Experiment of “Pain without boarder” in Arménia

G. Robin

CIAPA, 56, rue du Simplon, 75018 Paris, France

Premier peuple converti au christianisme, et premier état chrétien, doté d'un alphabet propre (Mesrop Mashtots), détaché des églises byzantines et romaines dès le V^e siècle, les arméniens vivent aujourd'hui en majorité en diaspora.

Un alphabet et une langue propres, une Église constituent vraisemblablement des repères identitaires susceptibles de résister à une longue histoire d'invasion, d'assujettissements et de violences dont le génocide de 1915.

Les bouleversements géopolitiques et économiques conduisent à l'indépendance de la république d'Arménie trois ans à peine après le tremblement de terre de décembre 1988 détruisant à 80 % la deuxième ville du pays Leninakan aujourd'hui Gumri.

« Deux grandes catastrophes dans le même siècle pour un si petit pays » déclare une grand'mère peu après le tremblement de terre... « C'est beaucoup... ».

L'histoire dit que les personnes qui avaient reçu les premiers secours lors du tremblement de terre revenaient systématiquement revoir les médecins ou les infirmières. Elles n'avaient plus besoin de soins somatiques, mais elles revenaient raconter et raconter encore...leur expérience traumatique.

C'est ainsi que serait née la « psychiatrie humanitaire » ... parallèlement à la formalisation du concept de syndrome post traumatique. Les effets sur le développement de ce syndrome donneront lieu dans un second temps à de nombreuses et remarquables actions d'aide et de soutien psychologique.

Le programme de prise en charge de la souffrance des enfants et de leur famille engagé par Douleurs Sans Frontières (DSF) s'inscrit dans cette histoire scientifique et de solidarité humaine à partir des liens tissés entre les professionnels pendant ces périodes à forte densité émotionnelle.

DSF est une ONG reconnue d'utilité publique luttant contre la douleur et la souffrance dans le monde. Elle s'oriente surtout vers des actions de formation.

En Arménie l'essentiel du travail est réalisé par des psychologues arméniennes ; le travail avec les expatriés français nécessitant la présence de traducteurs. Travail de transmission de connaissances dans un esprit de compagnonnage qu'a rendu possible l'ouverture d'un centre médico-psychologique « ArAgAtz Anna ». En effet, en Arménie, l'organisation des institutions pour enfants a rendu difficile la sensibilisation des personnels à la prise en compte des manifestations de souffrance des enfants.

L'héritage des modes d'organisation collective de la période soviétique où le poids des hiérarchies de subordination interdisait la circulation de la parole et l'expression des éprouvés des personnels, ravalant les échanges de la vie quotidienne à une succession d'actes opératoires.

Comme la douleur, la représentation d'un bébé en interaction psychique, les manifestations de souffrance et de dépression chez un jeune enfant restent souvent ignorées ou banalisées.

Les projets se sont orientés vers le repérage des souffrances précoces et la diversification de la prise en charge ambulatoire du jeune enfant et de sa famille, à partir du centre AA pensé comme lieu de référence pratique (consultations et stages) et théorique :

- pratique, par le développement de modalités d'accueil et de prise en charge et la notion de travail en réseau, notamment avec les « polycliniques » ;
- théorique par la tenue de séminaires de supervision, d'analyse de cas en groupe et en individuel.

L'introduction de la psychomotricité permet d'utiliser le langage du corps comme médiation.

Le conte comme pratique sociale inscrite au cœur de la culture d'un peuple valorise l'imaginaire et met en résonance les scénarii du monde interne des enfants avec les représentations culturelles du monde dans lequel ils grandissent.

Le développement des structures d'accueil parents-enfants, dans le prolongement de la pensée de Françoise Dolto permet de travailler les angoisses de séparation, favorisant la socialisation.

L'introduction de la méthode ADBB (Alarme Détresse Bébé) mise au point par le Pr Antoine Guedeney a permis :

- de faire émerger la notion même de l'existence d'un appareil psychique chez le bébé en interaction dès sa naissance ;
- de sensibiliser les personnels arméniens à l'existence d'une possible souffrance psychique du bébé et les former au repérage des manifestations de celle-ci ;
- d'impulser de nouvelles collaborations et synergies entre médical et psychologique.

Un programme DPN (dépression post-natale) complète la sensibilisation aux souffrances précoces souvent en rapport avec une détresse psychologique maternelle.

La culture donne à ces données universelles en tant qu'inscrites dans la « nature humaine » une coloration où la place de la tradition et des conditions de vie socio-économiques est très prégnante, s'opposant à un discours de la modernité et de la science, questionnant la place des personnels.

* Auteur correspondant.
e-mail : g.robin@gpspv.fr



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Douleur, Rituels, Afrique

Le vécu de la douleur par les populations africaines

Real-life experience of pain by African populations

M.-M Kéita

Professeur de Pédiatrie, CHU Gabriel-Toure, Bamako, Mali

La prise en charge de la douleur dans les structures de soins en Afrique n'est qu'à son début, pour ne pas dire inexistante, dans la majorité des centres de soins. Cette situation découle d'un manque de formation mais également d'une perception particulière de la douleur dans nos sociétés.

Il est vrai que l'Afrique est diverse, mais il existe en Afrique subsaharienne un fondement culturel sur lequel évoluent de façon très diversifiée les différentes communautés [1]. La perception de la douleur appartient à ce fondement commun. Cependant, nos sociétés évoluent et intègrent de plus en plus des éléments d'autres cultures.

1. De la perception de la douleur

Nous devons en premier lieu clarifier les concepts de douleur. En 1986 l'*International Association of Study on Pain* (IASP) a défini « La douleur comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire, réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion ». Dans la majorité des langues ouest africaines, la douleur est un concept physique, émotionnel et social. Ainsi en mandingue on parle de <DIMIN> que l'on peut traduire par douleur au sens physique, émotionnel, psychologique et également par frustration profonde et échec cuisant au sens relationnel ou social.

Il faudrait faire une distinction non tranchée entre les pathologies douloureuses comme la drépanocytose au cours de laquelle l'enfant bénéficie de compassion, d'empathie et de soins et les douleurs subies ou liées aux rites et traditions de l'évolution de la société. Enfin, il faut distinguer les différents niveaux de tolérance de la douleur acceptés selon le sexe et les âges. Dans tous les cas il est recommandé, voire exigé, surtout du garçon, de supporter la douleur quelles que soient son intensité et sa cause, car comme toute épreuve, elle doit être subie à la satisfaction de la famille et par respect pour soi-même, le courage étant perçu comme une vertu cardinale. La capacité à s'affranchir de la douleur permettait de hiérarchiser les hommes et était souvent déterminante dans le choix des dirigeants de la communauté. De cette situation découle la pratique de l'endurance. On apprend à dominer la douleur soit au cours des classes d'âges ou des événements rituels et initiatiques.

2. Événements rituels et douleur

La vie en Afrique traditionnelle est ponctuée de rites et ces événements rituels jalonnaient le développement de l'individu. Ainsi dans les sociétés ouest africaines et pour une partie de l'Afrique du centre, l'entrée dans le monde des adultes passait par une initiation. À l'état d'incirconcis, les jeunes étaient regroupés par classes d'âges et ce dès l'âge de 7 ans. Chaque classe d'âge suivait son évolution en relation avec celle qui précède et celle qui suit à qui elle transmettait les connaissances acquises des aînés [2]. Déjà à cet âge, l'enfant subissait des rites plus ou moins douloureux – séances de lutte traditionnelle et auto flagellation, et il était interdit d'impliquer les adultes. Ainsi commençait l'apprentissage de la vie communautaire ; le respect des règles, le respect du secret, et l'intégration et la solidarité totale dans et pour le groupe. L'enfant apprenait souvent à ses dépens le respect, le contrôle de soi et les règles régissant les rapports entre les uns et les autres. Pratiques vieilles de plus de cinq mille ans en Afrique occidentale, la circoncision et l'excision constituaient une étape essentielle de la vie. Elles remonteraient à l'époque pharaonique et les premières représentations graphiques remontent à plus de 2300 ans av. J.-C. [3]. Chez les dogons du Mali, la circoncision (ablation du prépuce) est une purification et transforme le garçon androïde en homme à son entrée dans la communauté des adultes [4]. L'épreuve de circoncision se déroulait en trois phases à savoir : la préparation psychologique de l'adolescent qui était soumis à des rites, et la veille on l'empêchait de dormir ; et la communauté passait la nuit entière en festivités. L'acte se déroulait à l'aube, et les jeunes gens étaient enfermés dans un camp hors du village sous la responsabilité d'un « SOMA » véritable maître dans plusieurs domaines ; il était assisté par plusieurs adultes. Ainsi les circoncis apprenaient leur histoire, les plantes médicinales, les masques et leurs significations et enfin leur rôle d'adulte dans la communauté. Cette retraite durait trois mois en moyenne et à la fin les jeunes circoncis intégraient le groupe d'âge qui constituait un groupe social solidaire, organisé et mobilisable en toutes circonstances notamment la défense du groupe social en cas de guerre. Cette organisation de la société était à un niveau très élevé chez les Bambaras du Mali [5]. Il en était de même pour les jeunes filles qui étaient recluses dans une case aux abords du village et cette retraite était également mise à profit pour acquérir l'éducation nécessaire à leur vie de femme et d'épouse. La circoncision et l'excision étaient

* Auteur correspondant.
e-mail : mmaroufkeita@yahoo.fr

donc loin d'être considérées comme une mutilation car elles remplissaient une fonction sociale en l'absence de toute structure éducative formelle. Au sortir de la retraite, les jeunes gens sortaient métamorphosés et pratiquaient la tournée traditionnelle de tous les villages en arborant leurs tenues neuves témoins de leur entrée dans le monde des adultes. Le travail d'accouchement constituait également une épreuve pour les femmes car de nos jours encore certaines femmes accouchent seules loin des regards et reviennent au village avec le bébé. La règle était la suivante : tu enfanteras dans la douleur, le silence et la dignité. Les cris, les plaintes étaient inadmissibles de la part d'une femme qui donnait la vie. Malheureusement cette pratique a conduit et continue de causer des drames et pire, les femmes se préparaient à la mort d'où le terme de « guerre des femmes » qui désigne l'accouchement en pays mandingue. Le vécu de la douleur en Afrique Noire repose sur les traces des rites et traditions qui étaient autant d'épreuves permettant à l'individu de vaincre la douleur. On pourrait résumer cela en « souffrir en silence dans la dignité et le respect de soi et des siens ».

3. Évolution des idées

Nous devons nuancer nos propos car l'Afrique est un continent ouvert à beaucoup d'influences qui ont modulé au fil du temps le vécu de la douleur par l'Africain. Les survivances du passé sont encore présentes avec une intensité variable et décroissante des villes vers les campagnes. La circoncision est toujours pratiquée surtout qu'elle est depuis intégrée au rite musulman et de nos jours la pratique est constante, mais elle n'a gardé sa fonction de rite initiatique que dans les villages reculés. Elle se pratique sur des enfants très jeunes et dans des structures de santé le plus souvent sans anesthésie. Quant à l'excision, véritable mutilation génitale

féminine, son abandon total est une quête des associations féminines et des humanitaires. Sa disparition complète est possible. L'accouchement également se fait de plus en plus de façon assistée, mais on note toujours un nombre élevé de refus de la péridurale, les mères estimant nécessaire de passer par l'épreuve du travail pour des raisons sociales et psychologiques.

4. Conclusion

La douleur était partie intégrante de la vie des Africains. Les rites et pratiques ancestrales sont certes en voie de disparition, mais, les traditions ont la vie dure et la paupérisation croissante des campagnes ne favorise pas les progrès en termes d'éthique et de droits humains car c'est de cela qu'il s'agit fondamentalement, le droit des individus de ne pas subir des rites et pratiques d'un autre âge. Néanmoins, si pour A. Musset l'homme est un apprenti et la douleur son maître, en Afrique, l'homme ne se reconnaît que lorsqu'il s'est affranchi de la douleur.

Références

1. Cheik Anta Diop. Unité Culturelle de l'Afrique Noire. ISBN 27087044060, 1959.
2. Erny P. L'enfant dans la pensée traditionnelle de l'Afrique noire. Eds L'Harmattan.
3. Diop Cheikh Anta. Nations nègres et culture. De l'antiquité nègre égyptienne aux problèmes culturels de l'Afrique noire d'aujourd'hui.
4. Dieterlen G. Les âmes des Dogons. Paris, Institut d'ethnologie, 1941.
5. Zahan D. Sociétés d'initiation bambara. Le N'Domo. Le Korè. Paris-La Haye, Mouton, 1960.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Allaitement maternel

Les arrêts d'allaitement maternel sont-ils évitables en cas « d'insuffisance de lait » ?

Is breastfeeding discontinuation preventable in case of "insufficient milk supply"?

G. Gremmo-Féger

Pôle femme-mère-enfant, CHU de Brest, Hôpital Morvan 2, avenue Foch, 29609 Brest cedex, France

L'insuffisance de lait reste une des principales causes d'arrêt de l'allaitement maternel [1]. C'est une problématique extrêmement complexe qui dépasse les frontières nationales, culturelles et socioéconomiques. La croyance très répandue que de nombreuses mères ne sont pas capables de produire assez de lait ou du lait « pas assez riche » est encore profondément enracinée et contraste avec les connaissances factuelles concernant notamment la physiologie de la lactation et les besoins et le comportement des nourrissons allaités [2, 3]. Le problème de l'insuffisance de lait se pose dans de nombreuses circonstances : si la stagnation pondérale renvoie objectivement à une insuffisance d'apports, il s'agit beaucoup plus souvent de critères très subjectifs comme l'irritabilité de l'enfant, un nombre de tétées considéré comme anormalement élevé ou encore une modification des seins chez la mère ou des selles chez le nourrisson. À l'aide de cas cliniques nous verrons qu'il faut différencier d'une part la très rare insuffisance de lait « primaire » liée à une incapacité maternelle d'origine anatomique ou hormonale à produire assez de lait, d'autre part la plus fréquente insuffisance de lait « secondaire » liée à une conduite inappropriée de l'allaitement ou à une inefficacité du transfert de lait par l'enfant et enfin la simple crainte ou perception d'un manque de lait qui constitue la situation la plus courante [2,4]. Des attentes souvent irréalistes en termes de nombre de tétées ou de sommeil de nuit des nourrissons et un manque de confiance de l'entourage, tant familial que professionnel dans la capacité des mères à allaiter de façon exclusive, sont souvent à l'origine de cette perception d'une insuffisance de lait [4]. La prise en charge consiste à corriger les éventuels problèmes identifiés, à optimiser la conduite pratique de l'allaitement et à restaurer la confiance de la mère dans ses capacités à satisfaire les besoins de son enfant [2, 5]. L'aide à la résolution des situations d'insuffisance de lait ne peut pas toujours empêcher un arrêt de l'allaitement. Il est avant tout

essentiel de trouver des solutions respectueuses des différences et des diversités, en évitant la confrontation entre la rationalité de la dimension biomédicale de l'allaitement et le vécu des mères dans un environnement souvent insuffisamment soutenant [6]. La majorité des arrêts d'allaitement liés à un problème d'insuffisance de lait est cependant évitable. La prévention reste la meilleure approche de ce problème. Elle consiste à mettre en place dès la maternité un environnement favorable au démarrage de l'allaitement et à dépister les situations à risque qui doivent bénéficier d'un suivi spécialisé [1, 5]. L'efficacité d'un soutien après la sortie sur la poursuite de l'allaitement est démontrée mais cela nécessite la formation spécifique de tous les acteurs impliqués dans le suivi des mères et des nourrissons [7].

Références

1. ANAES. Service recommandations et références professionnelles. Allaitement maternel – Mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de vie de l'enfant. Mai 2002.
2. Gremmo-Féger G. Allaitement maternel : l'insuffisance de lait est un mythe culturellement construit. *Revue Spirale* n° 27. Eres septembre 2003.
3. Kent JC. How breastfeeding works. *J Midwifery Womens Health* 2007;52:564-70.
4. Gatti L. Maternal perceptions of insufficient milk supply in breastfeeding. *J Nurs Scholarsh* 2008;40:355-63.
5. Haute autorité de santé. Favoriser l'allaitement maternel : Processus et évaluation. HAS 2006.
6. Dykes F. "Supply" and "demand": breastfeeding as labour. *Soc Sci Med* 2005;60:2283-93.
7. Labarere J, Gelbert-Baudino N, Ayrat AS, et al. Efficacy of breastfeeding support provided by trained clinicians during an early, routine, preventive visit: a prospective, randomized, open trial of 226 mother-infant pairs. *Pediatrics* 2005;115:e139-46.

* Auteur correspondant.
 e-mail : gisele.gremmo-feger@chu-brest.fr

Sclérose en plaques de l'enfant et facteurs influençant sa survenue

Multiple sclerosis in children and risk factors

M. Tardieu*, K. Deiva, H. Maurey, Y. Mikaeloff

Centre de référence maladies inflammatoires du cerveau, Neurologie pédiatrique,
Hôpital Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Sclérose en plaques, Encéphalites,
Tabac, Infection, Vaccins

1. Données essentielles récentes sur la sclérose en plaques (SEP) de l'enfant

La connaissance de la SEP de l'enfant a beaucoup progressé ces dernières années grâce à plusieurs études épidémiologiques de grande envergure dont celles faites par notre équipe utilisant la cohorte française évaluant près de 500 enfants suivis prospectivement depuis 1990 à partir de leur première atteinte démyélinisante. Des SEP peuvent être observées dès deux ans (âge de la première poussée). Dans la cohorte française, l'âge médian de début est de 11,9 ans, 14 % des enfants ont un début avant 6 ans et 30 % avant 10 ans. Cependant les SEP de l'enfant sont globalement beaucoup plus rares que celles de l'adulte (3 à 10 % des SEP débutent avant 18 ans) [1-3]. Plusieurs points sont à retenir :

– avant 10 ans les signes peuvent être ceux d'une encéphalite aiguë avec troubles de la conscience (encéphalomyélite aiguë disséminée) ou ceux d'une atteinte du tronc cérébral (ataxie, atteintes des paires crâniennes etc.), bien différents de ceux observés chez le jeune adulte (signes sensitifs, atteinte pyramidale, ataxie, etc.) [1, 3] ;

– les images en résonance magnétique ne sont que dans la minorité des cas semblables à celles observées chez l'adulte. Nous avons pu démontrer que deux images sont prédictives d'un plus grand risque de rechute après une première poussée de démyélinisation (et donc de SEP) : des lésions toutes bien limitées et des lésions ovalaires perpendiculaires au grand axe, mais de larges images mal limitées peuvent aussi être observées alors qu'elles sont très rares chez l'adulte [2] ;

– la plupart des SEP de l'enfant évoluent par poussées résolutive (« SEP rémittente », correspondant à la phase très inflammatoire de la maladie) et très peu (9 % dans notre cohorte dont le suivi moyen est supérieur à 5 ans) deviennent secondairement progressives (correspondant à la phase des lésions axonales, beaucoup plus grave). L'espace de temps entre les deux premières poussées (la seconde permettant de porter le diagnostic de SEP) est en moyenne de 15 ± 20 mois mais avec de très larges écarts pouvant aller jusqu'à 10 ans ! [3] ;

– le traitement par interféron bêta doit être utilisé tôt ; il est efficace chez l'enfant [4].

– l'évolution globale de la SEP de l'enfant montre que, en moyenne, un handicap moteur survient 10 ans plus tard que dans une SEP de début plus tardif mais (du fait du jeune âge de début) à un âge de 10 ans plus jeune. L'évolution cognitive nécessite des études beaucoup plus poussées [5].

2. Les facteurs favorisant la survenue de la SEP

Comme dans toutes les maladies auto-immunes, le mécanisme de déclenchement de la SEP de l'enfant est inconnu mais il est sûrement multifactoriel. La recherche des facteurs favorisants est une voie de recherche très importante. Certains de ces facteurs favorisants sont d'origine génétique et d'autres d'origine environnementale.

2.1. Facteurs génétiques

Dans la cohorte française, 8 % des enfants atteints de SEP ont un parent (ou beaucoup plus rarement un frère ou une sœur) également atteint de cette maladie. Un pourcentage identique (6 à 8 %) est retrouvé dans les cohortes pédiatriques canadienne et hollandaise et est proche de celui observé dans les cohortes de SEP adulte. Il existe donc un indéniable facteur génétique mais il est faible et le risque de « transmission » de la mère à l'enfant peut être considéré comme négligeable.

2.2. Facteurs environnementaux

Le rôle de facteurs environnementaux dans l'augmentation de risque de SEP est très important à étudier, mais encore très mal connu tant dans le « poids » propre de chaque facteur en matière de risques que dans le rôle de leur sommation. Le sujet est parfois source de controverses et continuera à faire l'objet de nombreuses publications dans l'avenir. Il sera intéressant de comparer les risques induits par chaque facteur dans les différentes maladies auto-immunes.

Plusieurs de ces facteurs ont été particulièrement étudiés dans le cadre du risque de SEP de l'enfant :

– les infections virales précoces : les travaux récents ont été nombreux, parfois contradictoires mais il est désormais établi qu'une infection par l'EBV est plus fréquemment observée avant la première poussée dans une population d'enfants ayant une SEP que dans une population témoin [6]. Pour notre part nous sommes intéressés à l'effet de la varicelle et une publication est actuellement soumise pour publication.

* Auteur correspondant.
e-mail : marc.tardieu@bct.aphp.fr

– un déficit en vitamine D (et un déficit d'exposition solaire) : ce travail surtout mené au Canada montre la fréquence d'un déficit en vitamine D chez le jeune adolescent, en général, et plus fréquemment encore chez les sujets débutant une SEP [6].

– le tabagisme passif (parents fumant au domicile). Nous avons publié la première étude dans ce domaine. La méthode utilisée a été celle d'une étude cas-témoin. Les cas étaient ceux de SEP pédiatriques de notre cohorte (limités à la période 1993-2003). Les témoins ont été sélectionnés par un institut de sondage par appels téléphoniques systématiques pour obtenir pour chaque cas 12 témoins du même âge, du même sexe et dont l'adresse avait le même code postal. Cas et témoins ont été ensuite comparés par régression logistique conditionnelle. Chacun a reçu le même questionnaire sur les maladies auto-immunes dans la famille, l'existence de SEP dans la famille, le niveau socio-économique, différentes maladies virales et la présence d'un ou de deux parents fumant à la maison avant la date index (date de la première poussée ou date identique pour les témoins du cas). Nous avons comparé 129 enfants atteints de SEP à 1038 témoins. L'exposition des enfants au tabagisme à la maison a été de 62 % pour les cas et 45,1 % pour les contrôles. Le risque relatif ajusté de premier épisode de SEP associé à une exposition au tabagisme passif était de 2,12 (intervalle de confiance 95 % : 1,43-3,15). La stratification par âge montre une augmentation de risque significativement associée à une plus longue exposition chez les enfants les plus âgés : le risque est de 2,49 (1,53-4,08) chez les enfants de plus de 10 ans [7].

– les vaccinations et plus particulièrement celle contre l'hépatite B. Nous avons utilisé la même approche que ci-dessus en demandant la photocopie des pages vaccinations du carnet de santé [8-12]. Il n'est pas lieu ici de revenir sur différentes polémiques et il suffit de rappeler que l'essentiel de nos résultats montre une absence de lien entre vaccination contre l'hépatite B et SEP de l'enfant. Les autres aspects de nos résultats et leur discussion ont été publiés par ailleurs [10-12].

Références

1. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, et al. Prognostic factors after a first episode of acute inflammatory demyelination of the central nervous system in childhood. *J Pediatr* 2004;144:246-52.
2. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004;127:1942-7.
3. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Paediatrics* 2006;118:1133-9.
4. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:205-9.
5. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of Multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356:2603-13.
6. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007;6:887-902.
7. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007;130:258-95.
8. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007;130:1089-104.
9. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, et al. Hepatitis B and the risk of childhood onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1176-82.
10. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, et al. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009;72:873-80.
11. Ness JM, Bale JF. Hepatitis vaccines and pediatric multiple sclerosis. Does timing or type matter? Editorial. *Neurology* 2009;72:870-1.
12. Tardieu M. Entretien à Médecine et Enfance : vaccination hépatite B et risque de sclérose en plaques. *Médecine Enfance* 2008;28:426-8.

Encéphalomyélite aiguë de l'enfant

Child acute encephalomyelitis

E. Cheuret*, C. Tison, Y. Chaix

Service de neurologie pédiatrique, Hôpital des enfants, place du Dr-Baylac,
31059 Toulouse cedex, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Maladies inflammatoires
du système nerveux

Les inflammations aiguës non suppurées du système nerveux central (SNC) se répartissent en 2 groupes : les atteintes infectieuses directes et les atteintes post-infectieuses immunologiques. Une deuxième classification se fait en fonction de l'atteinte anatomique : atteinte préférentielle de la substance blanche ou de la substance grise au niveau encéphalique, du cervelet, des noyaux gris, de la moelle... Ces distinctions sont importantes tant sur le plan de la présentation que de la prise en charge.

Si les publications sont très nombreuses sur le sujet, on ne retrouve pas de grandes séries. D'autre part les définitions sont imprécises mêlant les différentes nosologies.

1. L'encéphalite

Elle peut être pure ou souvent associée à une méningite, au moins biologique, définissant la méningo-encéphalite. Elle est définie par l'association non spécifique mais relativement évocatrice de troubles de la conscience et de signes neurologiques de focalisation (parfois des crises comitiales) dans un contexte fébrile [1-4].

La première étape va être la confirmation du diagnostic par une imagerie cérébrale en urgence (le plus souvent dans ce contexte une tomodensitométrie sans et avec injection de produit de contraste). Celle-ci s'avérera le plus souvent normale mais reste importante pour les diagnostics différentiels (abcès cérébraux et empyème surtout, éventuellement hémorragie ou tumeur). Si les constantes vitales sont préservées et les signes d'HTC non menaçants : une ponction lombaire sera réalisée qui montrera le plus souvent une méningite à prédominance lymphocytaire avec peu de cellules et une protéinorachie modérément élevée sans hypoglycorachie ; une méningite purulente ou tuberculeuse pourra ainsi être éliminée. La ponction lombaire est parfois normale, n'éliminant pas le diagnostic.

La deuxième étape, concomitante, est thérapeutique : prise en charge symptomatique dans une structure adaptée (souvent soins intensifs ou réanimation au départ) du coma, des crises convulsives parfois réfractaires... et par ailleurs prise en charge étiologique avec couverture systématique d'une éventuelle encéphalite herpétique (Aciclovir 60 mg/kg/j) jusqu'à preuve du contraire.

La troisième étape va permettre d'affiner le diagnostic et d'en rechercher l'étiologie. Dès que possible un électro-encéphalogramme (EEG) sera réalisé : le plus souvent très lent (thêta ou delta plus ou moins généralisé), recherchant des anomalies paroxystiques intercritiques (demandant une vigilance accrue quant à des crises cliniques) ou des crises électriques en particulier chez un enfant sédaté. Si l'état de l'enfant le permet, une imagerie par résonance magnétique (IRM) sera réalisée : on recherche des hypersignaux marqueurs d'inflammation, leurs localisations étant très importantes, on recherche également du sang et des atteintes nécrotiques. L'IRM peut également être normale. L'étiologie de l'encéphalite alors confirmée va être recherchée grâce à la biologie avec une première question : s'agit-il d'une **encéphalite par réplication virale** [5] ? Les PCR (*polymerase chain reaction*) cultures virales, sérologies... seront réalisées (en France : virus du groupe herpès avec surtout HSV 1 et VZV, entérovirus, grippe, adénovirus, rougeole/oreillon/rubéole (ROR) si absence de vaccination) et le dosage de l'interféron dans le LCR : une élévation sera en faveur d'une réplication virale. Si ces résultats sont négatifs et que le tableau est peu évocateur d'une encéphalite herpétique, le traitement par Aciclovir sera arrêté, sinon une 2^e PCR herpès sera contrôlée à J4. D'autres microorganismes peuvent être en cause dans ces atteintes infectieuses comme le *Mycoplasma pneumoniae* ou *Borrelia burgdorferi* responsable la maladie de Lyme.

Si l'**encéphalite est post-infectieuse** [6] (suite à une infection virale banale ou à une vaccination) on pourra rechercher l'étiologie (virus VZV, influenzae A et B, ROR) souvent difficile, mais l'élément intéressant sera de diagnostiquer dans ce groupe les **ADEM** [7] (*Acute Disseminated encephalomyelitis*) ou encéphalite de la substance blanche parfois évoquée par le TDM mais facilement diagnostiquée par l'IRM et bien reconnue dans la littérature (même si la définition n'est pas tout à fait précise). En France, où ce tableau est clairement individualisé dans le groupe des encéphalites post-infectieuses, on retient une atteinte neurologique aiguë polysymptomatique avec altération de la conscience chez un enfant antérieurement sain, associée à une atteinte de la substance blanche sur l'IRM. Un traitement par bolus de corticoïdes est alors clairement recommandé. Il peut s'agir de la première poussée d'une sclérose en plaque (SEP).

Les autres encéphalites post-infectieuses beaucoup plus fréquentes sont moins bien définies : elles peuvent toucher la substance grise (tableaux bruyants avec des crises comitiales parfois réfractaires), mais d'autres formes (le plus souvent en fait) sont

* Auteur correspondant.
e-mail : cheuret.e@chu-toulouse.fr

très aspécifiques associant des troubles de conscience, de la fièvre, parfois des convulsions et un EEG pathologique.

Ces formes ne justifient pas de traitement par corticoïdes. Le pronostic est bon dans la majorité des cas. Certaines épilepsies, à début très bruyant, peuvent être prises au départ pour des encéphalites.

On distingue des formes anatomiques particulières.

2. Névrite optique rétro bulbaire (NORB) [1, 8]

Il s'agit d'une baisse brutale de l'acuité visuelle uni ou bilatérale, souvent associée à des douleurs de la mobilisation des yeux survenant chez un enfant de 11 ans en moyenne, plus fréquente chez les filles. Le fond d'œil est normal ou montre une papillite associée ; les potentiels évoqués visuels, indispensables, retrouvent un allongement des latences caractéristique ; la ponction lombaire est anormale dans 1/4 des cas ; enfin sur l'IRM, on note parfois un hyper signal T2 et une prise de contraste d'un ou des nerfs optiques. Le traitement se fait par bolus de corticoïdes. Il s'agit dans 1/3 des cas d'une première poussée de SEP (atteinte plutôt unilatérale).

3. Cérébellite [1, 3]

Syndrome cérébelleux parfois intense souvent associé à des vomissements, parfois à des troubles du comportement ou cognitifs. La forme la plus fréquente est associée à la varicelle, apparaissant en moyenne entre le 5^e et le 12^e jour de la phase éruptive et de très bon pronostic.

4. Rhombencéphalite ou encéphalite du tronc cérébral [1]

Elle associe des atteintes des voies longues cérébelleuses ou pyramidales, des paires crâniennes (avec atteinte possible de la déglutition et de la respiration) et parfois une atteinte de la conscience. Le pronostic est probablement plus sévère.

5. Myélite aiguë transverse [9]

Elle associe un déficit moteur (paraplégie flasque souvent), sensitif (avec un niveau), des douleurs très fréquentes et des troubles sphinctériens. Parfois les troubles respiratoires peuvent nécessiter une ventilation assistée. Il existe une méningite dans un cas sur 2 et l'IRM est très souvent anormale (hyper signal T2 de la moelle, hyposignal T1 aggravant le pronostic moteur). Les bolus de corticoïdes restent le traitement standard. Des séquelles sont fréquentes (sensitives ou sphinctériennes), l'âge inférieur à 3 ans est un facteur de mauvais pronostic, 1/4 des enfants évoluent vers une SEP.

Références

1. Arthuis M, Ponsot G, Dulac O, et al. Neurologie pédiatrique. Médecine-Science Flammarion, Paris, 1998:537-51.
2. Vial C, Pozzetto B, Essid A, et al. Acute encephalitis: report on 32 consecutive pediatric cases observed in one hospital. *Med Mal Infect* 2007;37:208-14.
3. Guerguerian AM, Turgeon N, Floret D, et al. Urgences et soins intensifs pédiatriques. Masson, Paris 2007:654-70.
4. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the central nervous system. Philadelphia: LWW, 2004:323-30.
5. Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl 1):i10-5.
6. Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl 1):i22-8.
7. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:90-5.
8. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, et al. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2006;67:258-62.
9. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, et al. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology* 2007;68:1474-80.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Syndrome de Guillain-Barré,
Polyradiculonévrites chroniques

Du syndrome de Guillain Barré aux polyradiculonévrites chroniques de l'enfant

From Guillain-Barré syndrome to chronic inflammatory
polyneuropathies in childhood

J.-M Pédésan*, S. Meyer-Witte

Unité de Neuropédiatrie, Département de Pédiatrie, CHU Bordeaux, France

Les polyradiculonévrites constituent un groupe hétérogène d'affections inflammatoires du nerf périphérique liées à une réponse immunitaire aberrante. L'histologie et une meilleure compréhension de la pathogénie ont permis de classer les différentes entités rencontrées.

On distingue : la polyradiculonévrite aiguë inflammatoire démyélinisante (PAID), la neuropathie axonale aiguë sensitivo-motrice (NAASM), la neuropathie axonale motrice aiguë (NAMA), la neuropathie sensitive aiguë (NSA), la pandysautonomie aiguë et les formes frontières : syndrome de Miller-Fisher, formes oropharyngées.

1. Les polyradiculonévrites aiguës

En 1916, Guillain, Barré et Strohl décrivent chez deux soldats de la bataille de la Somme, dans les Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire.

Le syndrome de Guillain-Barré (GBS) est la plus commune des paralysies flasques aiguës de l'enfant, survenant avec une incidence de 0,8 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Il s'agit d'une polyneuropathie aiguë, inflammatoire, caractérisée par sa progression d'installation rapide, une paralysie flasque symétrique et une aréflexie.

Les signes cliniques initiaux [1-4] sont identiques, quelle que soit la forme : PAID, NAASM, NSA, NAMA et sont constitués par une paralysie distale, ascendante, des membres inférieurs d'installation aiguë ou subaiguë à laquelle s'associent une aréflexie précoce et éventuellement des paralysies des nerfs crâniens, paresthésies, atteinte des muscles respiratoires. Des formes atypiques doivent être connues car susceptibles d'écarter du diagnostic. La douleur peut être le signe initial, participant à l'impotence fonctionnelle. La dysautonomie peut être au premier plan, responsable d'instabilité de la tension artérielle, de troubles du rythme cardiaque, de rétention d'urine. Le diagnostic repose sur la constatation d'une dissociation albumino-cytologique dans le liquide céphalo-rachidien, présente dans 80% des cas mais non

obligatoire. Hughes et Cornblath ont mis en évidence dans les études électromyographiques (EMG) le caractère souvent retardé des altérations électrophysiologiques. Elles sont constituées par : une diminution des vitesses de conduction nerveuse, un allongement des latences distales, une augmentation de la latence de l'onde F, l'existence d'un bloc de conduction sur au moins un nerf. Le facteur déclenchant n'est pas retrouvé dans deux tiers des cas de PAID. On identifie dans les antécédents une affection pseudo-grippale ou une gastro-entérite dans les six semaines qui précèdent l'installation des signes neurologiques. Il n'existe pas de corrélation avec les vaccinations en dehors du vaccin contre la grippe. Il existe une perturbation auto-immune, entraînant l'activation des lymphocytes T, avec la production d'anticorps dirigés contre les protéines antigéniques du nerf périphérique. La communauté antigénique entre un oligosaccharide de la paroi de *Campylobacter jejuni* et les gangliosides constitutifs de l'axone explique le rôle de cette bactérie dans le déclenchement de la réponse immune aberrante à l'origine de certaines polyradiculonévrites. Plusieurs antigènes spécifiques ont été impliqués dans plusieurs sous-types de GBS [5]. Dans la neuropathie axonale aiguë sensitivo-motrice sont le plus souvent mis en évidence : Ac anti GM1, GM1, GD1a ; dans la neuropathie axonale motrice aiguë : Ac anti GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a ; dans la neuropathie sensitive aiguë : Ac anti GD1b ; dans le syndrome de Miller-Fischer : Ac anti GQ1b, GM1, GM1b, GD1A, GalNac-GD1a. Des Ac dirigés contre les protéines Po et PMP22 ont été mis en évidence dans des formes de GBS. Le GBS se manifeste par une phase d'aggravation progressive d'une durée comprise entre 3 jours et 4 semaines à laquelle succèdent une phase de plateau où le déficit est stable et une phase de récupération d'une durée de 1 semaine à 28 mois.

L'évolution [1-4, 6] est plus favorable chez l'enfant que chez l'adulte : la récupération étant plus rapide et plus complète, les formes létales exceptionnelles (3 %). Les formes ayant nécessité une ventilation artificielle (10 à 15 %) restent celles dont le pronostic est le plus sévère. Les formes associées à *Campylobacter jejuni* sont souvent graves avec un temps de récupération plus long. Les formes avec Epstein Barr virus ou cytomégalovirus sont modérées. Dix pour cent des GBS rechutent, 5 à 10 % gardent des séquelles mineures sans compromettre la marche. Les PAID et NAMA ont une évolution comparable sur le plan fonctionnel après deux années. Le degré d'impotence initiale apparaît lié à la qualité de la

* Auteur correspondant.
e-mail : jean-michel.pedesan@chu-bordeaux.fr

récupération. Le jeune âge de survenue (avant 9 ans) et l'extension rapide des paralysies (moins de 10 jours) sont associés aux risques de séquelles fonctionnelles.

Le traitement repose sur l'administration d'immunoglobulines [1, 7, 8] qui réduisent le temps de récupération et la durée d'hospitalisation. Il n'est pas possible d'indiquer si elles permettent d'éviter le recours à la ventilation mécanique, si elles diminuent le temps de ventilation et si elles améliorent le pronostic fonctionnel à long terme. Elles sont recommandées chez l'enfant de préférence aux plasmaphèreses à la dose de 400 mg/kg pendant 5 jours ou 1 g/kg pendant une journée. L'administration d'immunoglobulines ou d'échanges plasmatiques ne semble pas influencer le pronostic des syndromes de Miller-Fisher de l'adulte dont l'évolution naturelle est favorable [7]. La corticothérapie a été proposée dans certaines formes douloureuses de GBS.

2. Les polyradiculonévrites chroniques (PRNC)

Les PRNC sont des neuropathies acquises, d'évolution chronique, d'étiologie auto-immune, de diagnostic clinique et électrophysiologique décrites dans la littérature sous le nom de polyradiculonévrites inflammatoires chroniques démyélinisantes (PICD) [9, 10]. Elles sont rares chez l'enfant. La prévalence est probablement sous-estimée en raison de critères diagnostiques restrictifs et d'une méconnaissance de cette pathologie dans la population pédiatrique. Elles peuvent être progressives, à rechutes, ou lentement évolutives. Les critères de diagnostic sont constitués par : une faiblesse progressive et généralisée des membres, évoluant depuis au moins 4 semaines ou une progression rapide des signes suivie par une rechute avec aréflexie ou hyporéflexie. Les atteintes du système nerveux central ou la dysautonomie sont exceptionnelles dans ces formes chez l'enfant. Les critères électrophysiologiques majeurs sont représentés par : la réduction des vitesses de conduction nerveuse dans au moins deux nerfs, l'existence d'un bloc de conduction ou d'une dispersion temporelle anormale dans au moins un nerf, un allongement des latences distales dans au moins deux nerfs, absence d'onde F ou allongement des latences minimales des ondes F. Le liquide céphalorachidien contient un taux de protéines supérieur à 0,35 g/l avec moins de 10 éléments par mm³. Les critères permettant d'écarter le diagnostic sont : des arguments en faveur d'une neuropathie héréditaire, d'une maladie systémique, d'une exposition à des toxiques, des études histologiques, des constantes biochimiques ou génétiques compatibles avec un autre diagnostic, des données électrophysiologiques en faveur d'une pathologie de la transmission neuro-musculaire, de la corne antérieure de la moelle, une myopathie. Les critères histo-

pathologiques n'interviennent que dans les formes atypiques ou de diagnostic difficile ; ils sont constitués par la mise en évidence de signes de démyélinisation avec œdème sous-périneural ou endoneural, infiltrat de cellules mononucléées, formation en « bulbe d'oignon ». Le traitement des PIDC [11, 12] chez l'enfant repose sur les cures séquentielles d'immunoglobulines de préférence à la prednisolone. Les échanges plasmatiques ont été rarement réalisés chez l'enfant dans cette indication. Les nouveaux agents potentiellement efficaces, utilisés chez l'adulte : mycophénolate, azathioprine, ciclosporine, étanercept, rituximab, interférons... n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées chez l'enfant dans cette indication. Les PIDC de l'enfant sont sensibles à la thérapeutique et une évolution favorable se rencontre dans la majorité des cas.

Références

1. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain Barré syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-66.
2. Lee JH, Sung IY, Rew IS. Clinical presentation and prognosis of childhood Guillain Barré syndrome. *J Paediatr Child Health* 2008;44:449-54.
3. Ryan M. Guillain Barré syndrome in childhood. *J Paediatr Child Health* 2005;41:237-41.
4. Nachamkin I, Barbosa PA, Ung H, et al. Patterns of Guillain-Barré syndrome in children; results from mexican population. *Neurology* 2007;69:1665-71.
5. Makowska A, Pritchard J, Sanvito L, et al. Immune responses to myelin proteins in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:664-71.
6. Vajsar J, Fehlings D, Stephens D. Long term outcome in children with Guillain-Barré syndrome. *J Pediatr* 2003;142:305-9.
7. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007;68:1144-6.
8. Tackenberg B, Lünemann JD, Steinbrecher A, et al. Classification and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2007;68:1622-9.
9. Kararizou E, Karandreas N, Davaki P, et al. Polyneuropathies in teenagers: a clinicopathological study of 45 cases. *Neuromuscul Disord* 2006;16:304-7.
10. Ryan M, Grattan-Smith PJ, Procopis PG, et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : clinical course and long term outcome. *Neuromuscul Disord* 2000;10:398-406.
11. Kuntzer T. Les limites thérapeutiques des polyradiculonévrites chroniques. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:539-43.
12. Hughes RA, Donofrio P, Brill V, et al. Intravenous immune globulin for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Méningites bactériennes, Urgences, Réanimation

Mise en condition d'un enfant atteint de méningite aiguë

First management of acute meningitis in children

F. Dubos^{1,2*}, M. Aurel¹, T. Heuclin^{1,3}, A. Martinot^{1,3}

¹ Pédiatrie générale, urgences et maladies infectieuses, Pôle Enfant et Pôle de l'Urgence, CHU Lille, 2, avenue O.-Lambret, 59037 Lille cedex, France

² Inserm U149, Paris, France

³ Faculté de Médecine, Université de Lille-2, France

La méningite aiguë de l'enfant est parfois d'origine bactérienne (4-10 %), à risque de complications graves ou de décès en cas de retard diagnostique ou thérapeutique. La fréquence des séquelles de méningite aiguë bactérienne est d'environ 30 %, et varie selon le microorganisme en cause et la rapidité de prise en charge. Lorsque la méningite est d'origine virale, l'évolution est le plus souvent favorable. Différencier précocement une méningite bactérienne d'une méningite virale est parfois difficile. C'est pourquoi, dans l'hypothèse d'une étiologie bactérienne, la prise en charge d'une méningite est une urgence diagnostique et thérapeutique.

1. Évaluation initiale de la gravité d'une méningite aiguë

L'évaluation clinique initiale d'un enfant suspect de méningite doit être systématique, à la recherche de signes de gravité. Pour cela il vaut mieux utiliser les critères ABCD d'évaluation. Une anomalie d'une de ces fonctions vitales nécessite une prise en charge adaptée urgente et une orientation en réanimation. Les troubles respiratoires (AB) que l'on peut rencontrer sont la dyspnée ample (signe d'acidose), ou une bradypnée, voire des apnées évocatrices d'atteinte du tronc cérébral ou d'engagement (signes dysautonomiques). Les troubles circulatoires (C) à rechercher sont des variations de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque (signes dysautonomiques) ou une tachycardie voire tardivement une hypotension artérielle en cas de sepsis grave ou de choc septique. Les signes neurologiques (D) de gravité à rechercher sont : le coma (Glasgow ≤ 11), des signes de souffrance du tronc cérébral, une atteinte des paires crâniennes, un état de mal convulsif. Les examens complémentaires du chapitre suivant et leur séquence devront être effectués en tenant compte de la présence ou non de ces signes de gravité immédiate.

2. Prise en charge initiale selon le niveau de gravité

2.1. Altération importante d'une des fonctions vitales

La ponction lombaire d'emblée est déconseillée en cas de purpura extensif, de troubles hémodynamiques importants, de signes de focalisation neurologique, de coma avec un score de Glasgow ≤ 11 ,

d'état de mal convulsif ou de signes de souffrance du tronc cérébral (mydriase unilatérale, hoquet, troubles ventilatoires, mouvements d'enroulement, instabilité hémodynamique). Elle doit être différée jusqu'à la stabilisation hémodynamique et neurologique, ou jusqu'à la certitude d'absence d'effet de masse. La ponction lombaire est contre-indiquée en cas de signes cliniques d'engagement cérébral, qu'un scanner cérébral ait été fait ou non, ou en cas d'effet de masse ou de signes d'engagement à l'imagerie cérébrale.

Les indications d'un scanner cérébral avant ponction lombaire sont rares, limitées à certaines situations [1] : la présence de signes de localisation neurologique, un score de Glasgow ≤ 11 , des crises convulsives récentes ou en cours, focales ou généralisées si l'âge est > 5 ans, des crises convulsives récentes ou en cours, hémicorpoelles si l'âge est < 5 ans.

Lorsque la ponction lombaire est ainsi différée, il est recommandé d'effectuer en urgence une hémoculture, puis de débiter immédiatement une antibiothérapie adaptée et de façon concomitante la corticothérapie adjuvante [1, 2].

L'urgence est donc double : stabiliser les fonctions vitales et en même temps traiter par antibiotiques la méningite présumée bactérienne (cf. infra). Un transfert médicalisé vers un service de réanimation doit être organisé de façon urgente. Avant l'arrivée de l'équipe de transport médicalisé et pendant le transport, le patient doit avoir une surveillance continue des fréquences cardiaque et respiratoire, de la pression artérielle et de la saturation transcutanée en oxygène. La stabilisation des fonctions vitales peut nécessiter une protection des voies aériennes (canule de Guédel, sonde gastrique), une oxygénothérapie, un remplissage vasculaire voire l'usage d'amines vasopressives, des mesures pour lutter contre les troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie, hypo ou hypernatrémie), les convulsions, et l'hypertension intracrânienne (HTIC).

2.2. Absence d'atteinte importante des fonctions vitales

L'absence de défaillance importante des fonctions vitales ne réduit pas l'urgence du diagnostic et du traitement. La ponction lombaire doit être effectuée dans les meilleures conditions possibles et le meilleur délai. Il est nécessaire de recueillir 3 tubes de LCR (volume total de 40 gouttes chez le nourrisson et l'enfant). Les informations cliniques doivent être communiquées au bactériologiste. Les résultats cytologiques, biochimiques et de l'examen microbiologique direct du LCR avec coloration de Gram doivent être obtenus

* Auteur correspondant.
e-mail : f.dubos@chru-lille.fr

dans l'heure qui suit la ponction lombaire [1]. En cas de suspicion de pneumocoque à l'examen direct, des E-tests (au moins pour le céfotaxime et la ceftriaxone) doivent être réalisés [1]. La culture du LCR reste l'examen de référence et en cas de positivité l'étude de la sensibilité des antibiotiques doit être faite [1].

La réalisation d'au moins une hémoculture est recommandée [1]. La recherche d'antigènes solubles par agglutination latex n'est pas recommandée. Les autres examens pouvant permettre d'obtenir une documentation bactérienne sont optionnels : test immunochromatographique (pneumocoque), PCR sur LCR, PCR méningocoque sur sang ou sur biopsie cutanée d'une lésion de purpura.

Les autres examens biologiques utiles à l'admission sont l'analyse du ionogramme sanguin à la recherche de troubles métaboliques initiaux et pouvant s'installer secondairement (ex : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insuffisance rénale, hyperglycémie) et le dosage de la procalcitonine dans le sang, marqueur biologique le plus précoce et le plus discriminant pour distinguer une méningite bactérienne d'une méningite virale [3].

Le clinicien pourra s'aider des règles de décision clinique les plus robustes (*Bacterial Meningitis Score* [4] ou Méningitest® [5]), en cours de validation, pour distinguer l'origine virale de l'origine bactérienne de la méningite et débiter l'antibiothérapie adaptée. En cas de suspicion de méningo-encéphalite herpétique, un traitement par aciclovir par voie parentérale à la dose de 500 mg/m²/8h doit être débuté en urgence.

3. Lieu de prise en charge

Aucune étude ne précise si les patients avec une méningite bactérienne doivent être surveillés dans un secteur de réanimation ou de soins intensifs. Les critères d'admission en réanimation sont clairs en cas de purpura extensif, d'instabilité hémodynamique, de coma sévère (score de Glasgow ≤ 8), de signes de souffrance du tronc cérébral, d'état de mal convulsif, de déficit neurologique focalisé [1]. En l'absence de ces signes, l'orientation du patient devrait être de toute façon discutée au cas par cas avec les médecins de réanimation pour une surveillance clinique et biologique adaptée. Par exemple dans notre centre, tout patient présentant une méningite à pneumocoque est admis en réanimation pédiatrique au moins les 24 premières heures, compte tenu de la fréquence des complications des méningites à pneumocoques.

4. Antibiothérapie initiale et corticothérapie

L'antibiothérapie en cas de méningite présumée bactérienne est une urgence absolue. Il a été clairement montré l'impact du retard au traitement sur la fréquence de la mortalité associée à cette affection [6]. Outre le pronostic immédiat du patient, le risque de séquelles est aussi conditionné par la précocité de l'antibiothérapie. Ce traitement est recommandé après la réalisation de la ponction lombaire en cas de méningite présumée bactérienne, sauf en cas de purpura fulminans, de prise en charge hospitalière impossible dans les 90 min, ou de contre-indication à la ponction lombaire. En l'absence de documentation ou d'orientation microbiologique, une céphalosporine de 3^e génération doit être administrée. Pour le céfotaxime, il est recommandé de débiter à la dose de 300 mg/kg/j, en 4 injections ou en perfusion continue avec une dose de charge de 50 mg/kg. La ceftriaxone doit être administrée à la dose de 100 à 200 mg/kg/j en 1 ou 2 injections quotidiennes.

L'adjonction de vancomycine n'est plus recommandée par la majorité des membres du jury de la conférence de consensus, mais n'est pas contre-indiquée [1]. Elle est laissée à l'appréciation du clinicien selon le risque de pneumocoque de sensibilité diminuée aux C₃G.

Une méta-analyse de 2007 a montré le bénéfice de la corticothérapie adjuvante dans la méningite aiguë bactérienne de l'enfant [7]. Celle-ci doit être administrée avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique. Il s'agit de la dexaméthasone, à la dose de 0,15 mg/kg toutes les 6 h (10 mg/6 h chez les enfants avec une morphologie d'adulte), pendant 4 jours. Les bénéfices de ce traitement ont été objectivés pour les enfants ayant présenté des méningites à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae* b. Ce traitement adjuvant n'a pas d'intérêt dans les méningites à méningocoque.

5. Traitements adjuvants

5.1. Hydratation

Les apports hydriques des patients atteints de méningite ont été clarifiés. Le dogme de la restriction hydrique dans les méningites, issu de recherches cliniques pré-vaccinales, reposait sur des fondements ébranlés [8]. Les effets néfastes de cette restriction hydrique sur la fréquence des séquelles et des décès ont été démontrés [9]. Une méta-analyse issue de la base Cochrane montrait un effet bénéfique de maintenir une hydratation normale sur le risque de spasticité, de convulsions à 72 h et à 14 jours d'évolution, et de séquelles neurologiques sévères à 3 mois [10].

5.2. Traitement des convulsions

Le traitement d'une crise convulsive (et la prévention des récurrences) est justifié et fait appel aux antiépileptiques conventionnels. Le bénéfice d'un traitement anti-convulsivant préventif n'a pas été démontré et n'est pas recommandé [1].

5.3. Traitement de l'HTIC

Une HTIC est fréquente et peut être présente à l'admission ou quelques heures après le début de la prise en charge. Elle doit donc être recherchée par des examens cliniques réguliers. Le contrôle de cette HTIC nécessite une sédation adaptée, une intubation et une ventilation assistée, la mise en position proclive (30-45°), tête droite pour favoriser le retour veineux jugulaire, et le maintien d'une pression artérielle normale, d'une normoxie, normocapnie, normothermie, normoglycémie. Le mannitol peut être proposé en situation menaçante, avec une prise en charge neurochirurgicale concertée.

5.4. Autres

La fièvre et l'hyperglycémie doivent être contrôlées de façon stricte en cas d'HTIC [1]. Il est recommandé de limiter les stimuli en regroupant les soins et en réduisant les stimulations sonores et visuelles.

6. Conclusion

La reconnaissance précoce d'un enfant présentant une méningite présumée bactérienne est fondamentale. La prise en charge initiale dépendra de la rapidité du diagnostic. Les signes cliniques chez le jeune nourrisson sont peu spécifiques. L'usage des règles de décision clinique les plus performantes sont une aide au

diagnostic (notamment pour les plus jeunes praticiens) afin de conforter l'impression clinique et mettre en oeuvre rapidement la mise en condition, les traitements médicamenteux et l'orientation les plus adaptés à l'état clinique du patient.

Références

1. 17^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Texte court. www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2008-consensus_meningite.pdf
2. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-84.
3. Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:1157-63.
4. Nigrovic LE, Kuppermann N, Macias CG, et al. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleiocytosis at very low risk of bacterial meningitis. *JAMA* 2007;297:52-60.
5. Dubos F, Moulin F, Raymond J, et al. Distinction entre les méningites bactériennes et virales chez l'enfant : affinement d'une règle de décision clinique. *Arch Pediatr* 2007;14:434-8.
6. Proulx N, Fréchette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM* 2005;98:291-8.
7. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD004405.
8. Floret D. Hydratation et méningites. *Arch Pediatr* 1999;6:199-202.
9. Singhi SC, Singhi PD, Srinivas B, et al. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:495-503.
10. Maconochie I, Baumer H, Stewart ME. Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD004786.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Méningites bactériennes

Quoi de neuf dans le traitement des méningites bactériennes ? Données de la conférence de consensus

What's new in the treatment of bacterial meningitis
in childhood?

J. Sarlangue*, C. Castella, P. Lehours

Service de Pédiatrie Médicale, Hôpital des Enfants, 33076 Bordeaux cedex

L'incidence des méningites bactériennes est inversement proportionnelle à l'âge : 20 fois plus élevée chez le nourrisson avant un an que dans la population générale, 4 fois plus élevée chez l'enfant entre 1 et 4 ans. Les cas pédiatriques représentent donc environ un tiers de ces infections en France. La 17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse, organisée par la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) a donc inclus l'enfant, à l'exclusion du nouveau-né, dans ses recommandations [1].

1. Antibiothérapie (tableau I)

1.1. Quelle cible ?

L'orientation du traitement initial ne peut pas reposer sur l'âge car l'Observatoire national mis en place par le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) avec le soutien logistique d'ACTIV, confirme un important chevauchement entre les bactéries responsables de méningites chez les enfants entre 1 et 3 mois, 3 et 12 mois, puis au-delà de 12 mois. En particulier, le pneumocoque est à l'origine de 16 % des méningites bactériennes de l'enfant de 1 à 3 mois [2]. Des éléments cliniques peuvent orienter, tels qu'un purpura nécrotique qui est le plus souvent en rapport avec une infection à méningocoque, la connaissance de l'existence d'une brèche ostéo-méningée, d'un implant cochléaire, d'anomalies de la phagocytose qui sont en faveur d'un pneumocoque. Le plus souvent, le traitement initial repose sur l'examen direct du LCR qui est contributif dans 77 % des cas pédiatriques français, surtout pour le pneumocoque puisque 91 % des cas liés à cette bactérie dans l'Observatoire ont un examen direct positif [3].

Les données épidémiologiques sont fondamentales pour le choix initial, compte tenu des évolutions de sensibilité des bactéries en cause.

1.2. Quel antibiotique ?

L'amoxicilline (et de façon plus générale les pénicillines) n'a plus sa place dans le traitement des méningites bactériennes de l'enfant, excepté les très rares cas de suspicion de listériose (0,4 % des cas pédiatriques sur les 7 dernières années à partir de 2500 cas colligés, 0,8 % des cas entre 1 et 3 mois). En effet, outre la possibilité

de tolérance du streptocoque, on observe une diminution de la sensibilité aux pénicillines chez 30 % des méningocoques et surtout une stabilisation, après une régression ces dernières années, de la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) : 18 % de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline en 2007 [3].

Deux céphalosporines de 3^e génération (céfotaxime et ceftriaxone) restent le traitement de référence, et ce dès l'âge d'un mois. En effet, le pourcentage de souches I ou R est bien plus faible que pour la pénicilline, le quotient inhibiteur de ces molécules est au moins le double de celui de l'amoxicilline, la toxicité même à forte dose est modérée. Accessoirement, ces molécules assurent l'éradication des bactéries au niveau pharyngé, rendant inutile la prescription de rifampicine en fin de traitement.

La majorité des membres du jury de la SPILF a estimé que « lorsque la céphalosporine de 3^e génération est administrée à dose optimale pour le traitement des méningites à pneumocoque, l'adjonction de la vancomycine, telle qu'elle était proposée dans les recommandations de 1996, n'est plus justifiée. Néanmoins, il n'y a pas de données dans la littérature contre-indiquant l'adjonction de vancomycine dans ces cas » [1]. Pour le GPIP, les dernières données de l'Observatoire sont en faveur du maintien de cette association dans le traitement de première intention des méningites à pneumocoque de l'enfant [4]. En effet, les données 2007 montrent un net accroissement du nombre de cas de méningites à pneumocoque de sérotype 19A qui représentent maintenant près de 18 % des cas [3]. Ce sérotype est plus souvent de sensibilité « limite » au céfotaxime, se situant entre 0,5 (souche rendue sensible sur le plan microbiologique) et 2 mg/l. De plus, des variations individuelles du taux de céfotaxime et de désacétyl-céfotaxime dans le LCR ont été observées même avec de fortes doses et une association avec la vancomycine [5] ou la dexaméthasone [6] avec alors une activité bactéricide in vitro insuffisante pour certains enfants si la CMI de la souche était supérieure ou égale à 0,5 mg/l.

L'association de C3G et de gentamicine est justifiée chez le nourrisson entre 1 et 3 mois devant la présence de bacilles Gram négatif à l'examen direct, du fait de la relative fréquence des entérobactéries avec un risque d'effet inoculum gênant l'activité de la céphalosporine, et de l'intérêt de la synergie et de l'effet post-antibiotique malgré un passage méningé médiocre [1].

* Auteur correspondant.
e-mail : jean.sarlangue@chu-bordeaux.fr

Tableau I Antibiothérapie des méningites communautaires de l'enfant (nouveau-né exclus)				
Examen direct	Traitement initial	Culture ou PCR	Traitement ultérieur	Durée totale
cocci à Gram (-)	céfotaxime 200 mg/kg/j en 4 fois ou ceftriaxone 75 mg/kg/j en 2 fois	<i>Neisseria meningitidis</i>	Inchangé sauf ceftriaxone 75 mg/kg/j en 1 fois	4-7 jours
bacille à Gram (-)	céfotaxime 200 mg/kg/j en 4 fois ou ceftriaxone 75 mg/kg/j en 2 fois si enfant < 3 mois : + gentamicine 4 mg/kg/j en 1 perfusion x 2 jours	<i>Haemophilus influenzae</i>	Inchangé sauf ceftriaxone 75 mg/kg/j en 1 fois	7 jours
		Entérobactéries	2 ^e ponction lombaire traitement inchangé	21 jours
CMI (C3G)				
cocci à Gram (+) ou examen non contributif	céfotaxime 300 mg/kg/j en 4 fois ou ceftriaxone 100 mg/kg/j en 2 fois et vancomycine 60 mg/kg/j en 4 fois ou en continu après dose de 15 mg/kg	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	arrêt de la vancomycine céfotaxime 200 mg/kg/j en 4 fois ou ceftriaxone 75 mg/kg/j en 1 fois	10 jours
			2 ^e ponction lombaire posologie de la C3G inchangée ± arrêt de la vancomycine	14 jours
			2 ^e ponction lombaire traitement inchangé	14 jours
bacille à Gram (+)	amoxicilline 200 mg/kg/j en 4 fois et gentamicine 5 mg/kg/j en 1 perfusion ou cotrimoxazole 20 mg/kg/j en 4 fois	<i>Streptococcus agalactiae</i>	arrêt de la vancomycine céfotaxime 200 mg/kg/j en 4 fois ou ceftriaxone 75 mg/kg/j en 1 fois	14-21 jours
			2 ^e ponction lombaire traitement inchangé gentamicine 7 jours au total	21 jours
bacille à Gram (+)		<i>Listeria monocytogenes</i>	2 ^e ponction lombaire traitement inchangé gentamicine 7 jours au total	21 jours

1.3. Quelle posologie ?

Les conditions locales du LCR et la possibilité de souches I ou R justifient de fortes posologies et le caractère temps dépendant des antibiotiques utilisés nécessite la répétition des doses.

En pratique, le céfotaxime doit être administré à la dose de 300 mg/kg/j en 4 fois (avec un maximum de 12 g/j) si la possibilité d'un pneumocoque PSDP n'est pas écartée, à la dose de 200 mg/kg/jour dans les autres cas. La dose de ceftriaxone est de 100 mg/kg/j en 2 perfusions de 60 minutes dans les 2 premiers jours, ou tout au long du traitement si la souche isolée est un PSDP ; elle est de 75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions si l'orientation va vers un méningocoque, un haemophilus, ou un streptocoque B. La dose maximale est de 4 g/j chez l'enfant.

Le GPIP conseille donc l'adjonction de vancomycine à la dose de 60 mg/kg/j en 4 perfusions de 60 minutes, ou en perfusion continue après une dose de charge de 15 mg/kg, si l'orientation initiale ne peut exclure un pneumocoque.

1.4. Antibiothérapie de 2^e intention

L'adaptation du traitement ultérieur repose sur l'identification et la sensibilité de la bactérie et sur l'évolution clinique. La ponction lombaire de contrôle n'est utile qu'en cas de mauvaise évolution clinique après 48-72 heures (non amélioration des troubles de la vigilance et/ou des signes de sepsis) après imagerie cérébrale à la recherche d'un empyème ou de complications intra-cérébrales qui pourraient justifier un geste chirurgical. Elle est également indiquée en cas d'espèce bactérienne inhabituelle (entérobactérie et *Listeria*). Elle reste indispensable chez tous les patients présentant une méningite à pneumocoque avec une CMI de la céphalosporine utilisée supérieure ou égale à 0,5 mg/l [1,7]. Lorsque la culture (ou la PCR) confirme la responsabilité d'un méningocoque, d'un *Haemophilus* ou d'un streptocoque B, la céphalosporine de 3^e génération est poursuivie en monothérapie, mais l'intérêt de la ceftriaxone est également de permettre la fin du traitement en ambulatoire. Si un pneumocoque est identifié, la détermination d'une CMI inférieure à 0,5 mg/l autorise l'arrêt de la vancomycine et la diminution de la dose de céphalosporine à 200 mg/kg/j pour le céfotaxime et 75 mg/kg/j pour la ceftriaxone. Lorsque aucune documentation microbiologique n'a pu être obtenue et que le diagnostic de méningite bactérienne reste envisagé, l'antibiothérapie initiale est maintenue à l'identique pour une durée de 14 jours.

1.5. Quelle durée ?

Les essais cliniques ont une valeur limitée dans le domaine, très peu d'essais comparatifs ayant la taille suffisante pour exclure une différence de 10 % de mortalité entre les deux traitements comparés. La durée du traitement antibiotique d'une méningite à méningocoque est de 4 à 7 jours (4 jours en cas d'évolution rapidement favorable dans les 48 premières heures). Pour les infections à pneumocoque elle peut être de 10 jours en cas d'évolution rapidement favorable et de bactérie sensible à la céphalosporine de 3^e génération utilisée. Elle est de 14 jours dans les autres cas. Les méningites à *Haemophilus influenzae* sont traitées pendant une semaine, celles à *Listeria* pendant 21 jours. La durée classique du traitement des méningites à entérobactéries est de 21 jours.

2. Corticothérapie

La conférence de consensus recommande une injection de dexaméthasone, immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotiques, en cas de méningite à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae* chez l'enfant, ou en cas de diagnostic présumé de méningite bactérienne chez le nourrisson de 3 à 12 mois, lorsque l'indication de l'imagerie cérébrale retarde la réalisation de la ponction lombaire, lorsque le liquide céphalo-rachidien est trouble, ou a fortiori purulent, lors de la PL, lorsque l'examen direct est négatif mais que les données fournies par les autres examens biologiques du LCR et du sang permettent de retenir le diagnostic de méningite bactérienne [1].

Dans tous les cas, la dose est de 0,15 mg/kg à répéter toutes les 6 heures pendant 4 jours. Ce traitement n'est pas recommandé chez le patient immunodéprimé et chez ceux qui ont reçu préalablement un traitement antibiotique par voie parentérale. Si l'hypothèse d'une méningite bactérienne est écartée ou si un méningocoque est mis en évidence chez l'enfant, la dexaméthasone doit être arrêtée.

3. Conclusion

L'antibiothérapie des méningites bactériennes de l'enfant reste basée sur l'usage du céfotaxime ou de la ceftriaxone en première intention à partir de 1 mois sans distinction d'âge. L'émergence actuelle des souches 19A de pneumocoque justifie de maintenir une association à la vancomycine dans les premières 48 heures tant que la responsabilité d'un germe de sensibilité diminuée n'est pas écartée. La corticothérapie est maintenant recommandée dans les méningites à pneumocoque de l'enfant, sauf immunodépression ou antibiothérapie parentérale préalable.

Références

- 17^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti Infectieuse : prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Paris, 19 novembre 2008. Texte court : http://www.infectiologie.com/site/consensus_Med_Mal_Infect (à paraître).
- Levy C, Bingen E, Aujard Y, et al. Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant en France : résultats de 7 années d'étude. Arch Pediatr 2008;15:599-104
- Levy C, Varon E, Bingen E, et al. Méningites à pneumocoque de l'enfant en France : 832 cas de 2001 à 2007. Arch Pediatr 2008;15: 511-8.
- Bureau et conseil scientifique du GPIP : Observatoire des méningites bactériennes de l'enfant en France. Arch Pediatr 2008;15: 597-8.
- Doit C, Barre J, Cohen R, et al. Bactericidal activity against intermediately cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis treated with high doses of cefotaxime and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2050-2.
- Friedland IR, Klugman KP. Cerebrospinal fluid bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children with meningitis treated with high-dosage cefotaxime. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1888-91.
- Hées L, Gillet Y, Lévy C, et al. Stérilisations retardées du liquide céphalorachidien au cours des méningites à pneumocoque de l'enfant. Arch Pediatr 2008;15:519-26.

Traitement de l'état de mal épileptique de l'enfant : quelques données récentes

Treatment of childhood convulsive status epilepticus: an update

M. Milh*, N. Villeneuve, B. Chabrol

Service de Neuropédiatrie, Hôpital de La Timone-Enfants, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : État de mal épileptique, Convulsions, Urgences

L'état de mal épileptique de l'enfant constitue une urgence thérapeutique et diagnostique dont la prise en charge n'est pas strictement codifiée ce jour. Le principe de cette mise au point n'est pas de donner une conduite à tenir, qui relève des conférences de consensus, mais plutôt de donner quelques informations récentes extraites de la littérature médicale et d'exposer les travaux de recherche fondamentale qui permettent de progresser dans la compréhension des mécanismes de l'état de mal et de ses conséquences sur le cerveau en développement. Deux grands types de situation existent : l'état de mal survenant chez un patient épileptique connu, et l'état de mal inaugural. Le premier cas de figure ayant été traité récemment dans cette revue, seul l'état de mal inaugural sera traité ici.

1. Définition et épidémiologie

L'état de mal épileptique est une crise épileptique plus prolongée que les crises de ce type chez la plupart des patients, ou répétée à des intervalles suffisamment brefs, pour produire une condition épileptique constante et durable, sans retour à l'état basal, selon la définition proposée actuellement. Le critère de durée classique de 30 minutes est critiquable quand il est le seul utilisé, car la tolérance clinique de la crise est un paramètre à prendre en compte, et ce paramètre est parfois indépendant de la durée. La prise en charge débute le plus souvent bien avant la 30^e minute.

L'âge de survenue de l'état de mal est un élément fondamental, ses caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques et pronostiques sont très différentes de celles de l'adulte. Une étude de population récente montre que l'incidence de l'état de mal épileptique chez l'enfant est de 20 pour 100 000 habitants par an, soit 4 à 5 fois supérieure à celle de l'adulte, si on exclut les personnes âgées. Au sein de la population pédiatrique, l'incidence décroît avec l'âge : de 51/100 000/an avant 1 an, à 10/100 000/an avant 10 ans. Soixante-dix-huit pour cent des enfants ont un état de mal inaugural et parmi eux 56 % n'avaient aucun antécédent. Un tiers des enfants a un état de mal fébrile ; au total 55 % ont un état de mal symptomatique et le reste une épilepsie débutante.

* Auteur correspondant.
e-mail : mathieu.milh@ap-hm.fr

2. Données de la recherche fondamentale

Le but des travaux de recherche fondamentale n'est pas de mimer ce qui se passe chez l'Homme, mais de répondre à des questions précises qui se posent au clinicien, dont voici quelques exemples.

2.1. Quelles sont les lésions induites par l'état de mal convulsif ?

L'utilisation de modèles animaux est indispensable pour répondre à cette question, car on peut générer un état de mal convulsif en maîtrisant parfaitement la cause. Tous les travaux réalisés dans ce domaine montrent que le cerveau en développement, s'il est plus prompt à faire des crises, est beaucoup plus résistant que le cerveau adulte. La plupart des auteurs s'accorde pour dire que la mort neuronale induite par un état de mal est quasiment nulle dans le cerveau immature, alors que c'est une conséquence majeure de l'état de mal sur un cerveau adulte. Chez l'animal en développement, les lésions neuronales irréversibles peuvent survenir quand un autre facteur se surajoute à l'état de mal épileptique : l'hypoxie cérébrale et en particulier des hippocampes, l'inflammation cérébrale concomitante ou la fièvre elle-même. Ces études confirment des données cliniques qui ont démontré que la cause de l'état de mal et sa tolérance sont les deux principaux facteurs prédictifs du devenir à long terme.

2.2. Pourquoi l'état de mal évolue pour son propre compte ?

Cette question est loin d'être complètement élucidée, mais des études récentes ont permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes de la genèse d'un état de mal.

Certaines crises sont sous-tendues par des rythmes rapides (oscillations gamma), qui sont normalement impliquées dans les processus d'apprentissage. Lorsqu'elles sont trop étendues et/ou prolongées, ces oscillations peuvent former un réseau normal en réseau épileptique et peuvent donc être responsables de la pérennisation de l'état de mal. Lorsque l'état de mal est installé, des modifications importantes de la neurotransmission s'opèrent. On observe une augmentation majeure de la concentration de GABA (principal neurotransmetteur inhibiteur) mais les récepteurs post-synaptiques du GABA – sur lesquels agissent les benzodiazépines et les barbituriques – sont internalisés dans le

cytoplasme et deviennent donc inopérants. Cette internalisation débute dès la 30^e minute de l'état de mal, ce qui explique que les benzodiazépines agissent d'autant mieux qu'elles sont administrées tôt. Récemment, le rôle majeur des récepteurs ASIC1a, activés par l'acidose, dans l'arrêt des crises a été démontré. Cette étude fournit une cible thérapeutique potentielle pour stopper les états de mal.

3. Données de la recherche clinique

3.1. Pronostic vital et neurologique lié avant tout à la cause sous-jacente

L'étiologie de l'état de mal est étroitement liée à l'âge de sa survenue. Les causes symptomatiques aiguës sont d'autant plus fréquentes que l'enfant est jeune. Devant un état de mal inaugural, la recherche et le traitement de la cause éventuelle sont urgentes et doivent se faire parallèlement au traitement de l'état de mal.

La mortalité associée à la survenue d'un état de mal est moindre chez l'enfant que chez l'adulte (2-5 %). Elle est très clairement liée à la cause de l'état de mal et non à sa durée. C'est aussi le cas pour la morbidité (troubles cognitifs, épilepsie, handicap moteur ou sensoriel...).

Le risque de récurrence est de 17 % en cas de premier état de mal fébrile survenant avant l'âge de 1 an chez un enfant antérieurement normal. Ce chiffre peut correspondre aux enfants débutant un syndrome de Dravet. Tout état de mal inaugural fébrile avant l'âge de 1 an doit faire évoquer ce diagnostic et proscrire la phénytoïne et le phénobarbital. Le risque d'épilepsie ultérieure est élevé (environ 30 %), mais le lien de causalité entre état de mal et épilepsie ultérieure n'est pas prouvé à ce jour.

3.2. Intérêt d'un traitement précoce, initié sur le lieu de prise en charge

Un traitement précoce est statistiquement associé à une évolution plus favorable de l'état de mal. Comme l'état de mal survient en dehors de structures de soins dans plus de 3/4 des cas, les protocoles de traitement de première ligne doivent inclure un mode d'administration rapide et facile à utiliser à domicile par un personnel non médical. Actuellement, la voie intrarectale est largement utilisée chez l'enfant, même si la voie intranasale ou endobuccale paraît aussi efficace. Pour limiter le recours aux structures de soins intensifs, le traitement doit être non seulement précoce, mais aussi approprié, c'est-à-dire donné aux doses recommandées. En effet, un traitement de première ligne donné à trop faibles doses est statistiquement associé à un recours plus important aux unités de soins intensifs.

Toutes les études s'accordent pour privilégier les benzodiazépines, qui sont très efficaces et bien tolérées. Deux études récentes démontrent que le midazolam par voie buccale ou nasale (0,3 mg/kg) est aussi efficace et bien toléré que le diazépam par voie rectale (0,5 mg/kg). Les doses peuvent être répétées une fois. À l'arrivée dans la structure de soin, les benzodiazépines doivent être administrées par voie intraveineuse. Le lorazépam IV est largement utilisé par les anglo-saxons comme traitement de première ligne de l'état de mal, mais il n'est disponible en France par voie injectable qu'en ATU. Le midazolam, le clonazépam et le diazépam ont une efficacité comparable.

Le traitement de deuxième ligne est plus souvent la phénytoïne car elle a un mode d'action différent de celui des benzodiazépines. L'efficacité du lévétiracétam et du valproate dans les états de mal n'est pas démontrée.

3.3. États de mal réfractaires : quelles options thérapeutiques ?

Environ un état de mal sur cinq dure plus de 60 minutes chez l'enfant. La prise en charge de ces états de mal réfractaires constitue un challenge et les progrès viendront peut-être d'une meilleure compréhension de leur physiopathologie, pour pouvoir proposer des traitements plus spécifiquement étiologiques, qui sont les seuls réellement efficaces.

Une part non négligeable des états de mal dits réfractaires est en fait des états de mal non correctement traités par les drogues de première et deuxième ligne, du fait de posologies trop faibles. Ils peuvent être évités en suivant les recommandations de posologie.

3.3.1. Midazolam, Thiopenthal, Propofol, Phénobarbital haute dose

L'induction d'une anesthésie par une de ces 4 molécules GABAergiques est couramment pratiquée dans les états de mal réfractaires de l'enfant. Le midazolam en bolus suivi de perfusion continue est le mieux toléré sur le plan hémodynamique et sa demi-vie courte le rend plus facile à utiliser. L'efficacité de ces 4 molécules serait de 50 à 70 % environ, mais il existe un risque d'hypotension et surtout d'hypoperfusion cérébrale qui est très délétère chez l'enfant. Le propofol n'est pas recommandé chez l'enfant compte tenu du risque mortel de syndrome de perfusion au propofol. Ces drogues doivent impérativement être administrées par doses progressives (titration), sous surveillance continue et sanglante de la tension artérielle et de la perfusion cérébrale.

3.3.2. Régime cétogène

Aucune étude n'est disponible ce jour dans les états de mal réfractaires, mais il a une efficacité reconnue dans les épilepsies avec crises fréquentes. Il est dénué d'effets secondaires importants et il est facile à mettre en place. De nombreuses équipes rapportent un effet spectaculaire après quelques heures de cétose.

3.3.3. Kétamine

La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs au glutamate type NMDA, impliqués dans l'excitotoxicité et la plasticité cérébrale. Chez l'animal, la kétamine est efficace après la première heure d'état de mal, pas avant. Chez l'homme, quelques cas rapportent une efficacité spectaculaire dans les états de mal très réfractaires, mais aucune étude clinique n'a démontré son efficacité. La kétamine semble augmenter la perfusion cérébrale. De très nombreuses autres options thérapeutiques sont décrites de façon isolée : Vérapamil, ACTH, Topiramate, Lamotrigine... En pratique : une partie des états de mal réfractaires peut être évitée en administrant des doses correctes d'anti-épileptiques de première et deuxième ligne. Le traitement étiologique précoce et souvent probabiliste est indispensable. La cause de l'état de mal conditionne le pronostic. Si elle est indispensable, l'induction anesthésique doit se faire sous surveillance continue de la tension artérielle, avec des doses progressives, pour limiter les risques d'hypoperfusion cérébrale, probablement plus délétère que l'état de mal lui-même.

4. Conclusion

Le cerveau de l'enfant n'est pas un cerveau adulte miniature. Les propriétés de la neurotransmission sont différentes, les étiologies des états de mal sont différentes et les neurones immatures résistent mieux aux crises épileptiques. La prise en charge de l'état de mal épileptique chez l'enfant ne peut donc pas être uniquement guidée par les données issues de la littérature et de l'expérience des adultes. Une induction anesthésique trop rapide est probablement plus délétère que l'état de mal et peut souvent être évitée en

administrant les benzodiazépines (plus ou moins la phénytoïne) à bonne dose, par voie veineuse.

Des progrès restent à faire dans le traitement de l'étiologie, et en particulier dans la lutte contre l'inflammation cérébrale au sens large.

Références

Références bibliographiques complètes disponibles sur demande auprès de l'auteur.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Syndrome néphrotique

Données récentes sur la physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique

Recent advances in the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome

V. Audard^{1,2,3,4,5,*}, V. Ory^{1,2,3}, S.-Y. Zhang^{1,2,3}, M. Candelier^{1,2,3}, A. Pawlak^{1,2,3}, P. Lang^{1,2,3,4,5}, D. Sahali^{1,2,3,4,5}

¹ NSERM, U 955, France

² Université Paris 12, Créteil, 94010, France

³ Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB), Equipe « 21 », Créteil, France

⁴ Institut francilien de recherche en néphrologie et transplantation, France

⁵ AP-HP, Groupe hospitalier Henri Mondor-Albert Chenevier, Service de Néphrologie et transplantation rénale, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est considéré comme une maladie du système immunitaire à expression podocytaire qui se manifeste sur le plan histologique sous 3 formes, les lésions glomérulaires minimales (LGM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et la prolifération mésangiale. L'atteinte podocytaire dans le SNI peut schématiquement résulter soit d'une anomalie structurale, soit d'une altération des signaux cellulaires, aboutissant à une perte de l'intégrité fonctionnelle qui est réversible dans les formes sensibles au traitement et irréversible dans les formes résistantes. Les études génétiques ont permis une avancée importante dans la compréhension de l'architecture moléculaire de la barrière de filtration glomérulaire grâce à l'identification de plusieurs gènes dont les mutations sont associées à la survenue d'un syndrome néphrotique cortico-résistant [1]. À l'inverse des formes génétiques de SNI qui sont rares, la physiopathologie des formes cortico-sensibles et souvent à rechutes reste incomprise. Des arguments cliniques et expérimentaux suggèrent que ces formes seraient liées à des perturbations immunologiques responsables secondairement d'une altération podocytaire et d'une désorganisation de la barrière de filtration glomérulaire [2].

1. Perturbations immunologiques dans le SNI cortico-sensible

L'hypothèse d'un facteur circulant a longtemps servi de base au concept de l'origine immunologique du SNI et repose sur de nombreux arguments cliniques et expérimentaux [2, 3] : (i) la transmission materno-fœtale transitoire du syndrome néphrotique ; (ii) les rechutes parfois immédiates du SNI après transplantation et leurs rémissions obtenues par échanges plasmatiques ou immunoadsorption du plasma ; (iii) la transplantation de reins de donneurs atteints de SNI, chez des receveurs indemnes de cette maladie entraîne, en moins d'une semaine, une disparition complète du

syndrome néphrotique lié à une LGM, ou une HSF ; (iv) les surnageants de lymphocytes T périphériques isolés chez des patients atteints de SNI et activés *in vitro*, ainsi que le plasma prélevé au cours des rechutes ou lors des récives après transplantation rénale, sont capables d'induire une protéinurie chez le rat.

Un modèle animal a récemment été développé dans lequel l'administration à des souris NOD/SCID de cellules souches CD34⁺ induit une protéinurie [4]. Dans ce travail, les auteurs montrent que seules les souris ayant reçu une injection de cellules CD34⁺ de patients en phase de poussée développent une protéinurie tandis que l'injection de cellules CD34⁺ prélevées chez des sujets contrôles n'a aucun effet. De manière intéressante, l'injection de CD34⁺ (de patients en poussée) bien que suivie d'une prise de greffe (jugée sur l'apparition de cellules CD45⁺) n'était pas associée à l'apparition d'une protéinurie suggérant que seules les cellules souches sont impliquées dans les processus physiopathologiques aboutissant au syndrome néphrotique.

Plusieurs cytokines ont tour à tour été incriminées comme étant susceptibles d'être ce facteur de perméabilité. Parmi les plus intéressantes, on notera que l'IL-13 est augmentée dans les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ des patients en phase de poussée [5]. En surexprimant l'IL-13 chez des rats Wistar, l'équipe de Yap met en évidence chez ces animaux l'apparition d'une protéinurie associée histologiquement à des lésions glomérulaires minimales et à une diminution de l'expression de certaines protéines présentes au sein du diaphragme de fente telles que la néphrine et la podocine [6].

L'étude des fonctions lymphocytaires T au cours des phases aiguës du SNI a mis en évidence une inhibition de l'hyper-sensibilité de type retardée, une hyporéactivité cellulaire aux mitogènes et une polarisation T helper « contrariée », caractérisée par un profil cytokinique mixte associant une production accrue d'interleukines Th1 (IFN γ , IL-8) et Th2 (IL-13, IL-10) [2, 3]. Ces résultats s'expliquent par l'activation concomitante et inappropriée au sein des mêmes cellules de voies transcriptionnelles antagonistes comme NF- κ B et cmaf, ce qui semble être

* Auteur correspondant.
e-mail : vincent.audard@hmn.aphp.fr

une caractéristique propre des formes cortico-sensibles [7]. La régulation de l'interleukine 4 illustre remarquablement bien la notion d'interférence transcriptionnelle au cours du SNI. Chez les patients en phase de poussée et en l'absence de tout terrain allergique préexistant, l'interleukine 4 n'est pas augmentée dans les lymphocytes T CD4⁺ (isolées ex vivo en phase de poussée) et ce malgré l'induction du facteur transcriptionnel cmaf dont l'IL-4 est un gène cible majeur, en raison d'une activation importante de la voie NF- κ B qui s'oppose à la transcription du gène en bloquant l'accès de cmaf à son site de liaison sur le promoteur de l'IL-4 [7]. Chez les mêmes patients en phase de rémission, le niveau d'IL-4 s'élève significativement et est corrélé à l'inhibition de la voie NF- κ B par les corticoïdes.

L'analyse du phénotype des sous-populations lymphocytaires T périphériques, lors des rechutes, montre une expansion des lymphocytes T CD4⁺ qui expriment le marqueur CD25 ainsi que des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ qui expriment le marqueur CD45RO, caractéristique des lymphocytes T mémoires [2, 3]. L'expression de l'antigène CD25 (chaîne α du récepteur de l'IL-2), au cours des poussées, peut refléter une activation des cellules T CD4⁺ ou bien traduire le recrutement d'une sous-population mineure (\approx 10 %) de lymphocytes T CD4⁺ CD25⁺, dotée de fonctions suppressives. Il a été récemment montré que l'effet bénéfique de la déoxypergualine sur la protéinurie chez le rat Buffalo/Mna pourrait être lié à une expansion de population lymphocytaire T régulatrice [8].

Les altérations lymphocytaires au cours du SNI ne sont pas limitées au seul compartiment T puisque au cours des poussées, il semble que la différenciation B soit également affectée comme l'atteste la baisse fréquente des taux sériques des immunoglobulines qui ne peut être expliquée par la seule fuite urinaire car elle n'affecte que certaines fractions d'IgG (IgG1, IgG2) ce qui suggère des anomalies de la coopération T/B au cours du SNI. Ces observations peuvent contribuer à la compréhension de l'effet bénéfique potentiel du traitement par des anticorps anti-CD20 au cours de certaines formes de SNI [3].

2. Altération de la signalisation podocytaire au cours du SNI

Les pédicelles adjacents sont connectés via un complexe jonctionnel appelé diaphragme de fente qui est considéré comme une plateforme de signalisation qui communique en permanence avec le cytosquelette podocytaire et la membrane basale glomérulaire (MBG). Cette signalisation est cruciale pour le maintien de l'intégrité fonctionnelle et la survie du podocyte. Dans les formes génétiques, l'absence d'une protéine constitutive de cette plateforme interrompt la transduction des signaux et peut induire une désorganisation du cytosquelette entraînant une rétraction des pédicelles, un affaissement des podocytes et une disparition des diaphragmes de fentes.

Les pédicelles forment un appareil contractile composé d'actine, de myosine II, de α -actinine-4, d'utrophine, de taline, de vinculine, de paxilline et de synaptopodine. La synaptopodine est une protéine d'échafaudage liant les complexes de signalisation du diaphragme de fente à la MBG, et ce par l'intermédiaire de l' α -actinine-4 et du cytosquelette d'actine. Elle empêche la dégradation de la Rho GTPase, médiée par Smurf-1 et favorise ainsi la formation des fibres de stress. L'ensemble de ce système contractile permet au podocyte d'assurer un certain nombre de fonctions hautement spécialisées, comme : i) limiter le passage

des macromolécules chargées négativement ; ii) maintenir la structure des anses capillaires ; iii) réguler la pression intraglomérulaire ; iv) synthétiser et maintenir les éléments de la MBG ; et v) produire et sécréter le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) nécessaire à l'intégrité des cellules endothéliales glomérulaires.

Les principales protéines constitutives du diaphragme de fente actuellement identifiées sont la néphrine, NEPH-1 et 2, la zonula occludens-1 (ZO-1) la P-cadhérine et FAT-1 et 2 [1]. Parmi ces protéines, la néphrine est une protéine transmembranaire majeure de la signalisation podocytaire, puisqu'elle joue le rôle de récepteur de surface, transmettant les signaux extracellulaires du diaphragme de fente au cytosquelette d'actine [9]. L'homodimérisation de la néphrine induit sa liaison avec Fyn, une tyrosine kinase appartenant à la famille des Src. Cette kinase est alors activée et va phosphoryler plusieurs résidus tyrosines présents au niveau de l'extrémité C-terminale de la néphrine [10]. La phosphorylation de la néphrine est à l'origine de plusieurs cascades de signalisation aboutissant à la survie, l'organisation du cytosquelette et la réparation des podocytes. L'activation de la néphrine provoque notamment le recrutement de plusieurs kinases et protéines adaptatrices qui se lient à la néphrine via leurs domaines SH2 (Src homology domain 2), en particulier la PI3K (phosphatidylinositol-3 phosphate kinase) et Nck [10]. Une fois phosphorylée, la néphrine recrute la sous-unité régulatrice p85 de la PI3K qui se fixe au niveau du domaine cytoplasmique de la néphrine via son domaine SH2. Cette fixation active la sous-unité catalytique p110 qui recrute alors les protéines à domaine Pleckstrine (PH), telles que la sérine-thréonine kinase AKT, ce qui favorise la survie du podocyte [9]. L'étude du SNI chez l'homme et de certains modèles animaux de syndrome néphrotique montre que la phosphorylation de la néphrine est fortement diminuée en situation pathologique [11]. Dans l'état actuel des connaissances, la régulation de la phosphorylation de la néphrine en situations physiologique ou pathologique d'une part, et son rôle dans la maturation du diaphragme de fente et dans le maintien de son intégrité d'autre part, restent largement méconnus.

Références

1. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006;354:1387-401.
2. Van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:125-36.
3. Mathieson PW. Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Immunopathol* 2007;29:415-26.
4. Sellier-Leclerc AL, Duval A, Riveron S, et al. A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2732-9.
5. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, et al. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:529-37.
6. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1476-85.
7. Valanciute A, le Gouvello S, Solhonne B, et al. NF-kappa B p65 antagonizes IL-4 induction by c-maf in minimal change nephrotic syndrome. *J Immunol* 2004;172:688-98.

8. Le Berre L, Bruneau S, Naulet J, et al. Induction of T Regulatory cells attenuates idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:57-67.
9. Patrakka J, Tryggvason K. Nephrin-a unique structural and signaling protein of the kidney filter. *Trends Mol Med* 2007;13:396-403.
10. Verma R, Kovari I, Soofi A, et al. Nephrin ectodomain engagement results in Src kinase activation, nephrin phosphorylation, Nck recruitment, and actin polymerization. *J Clin Invest* 2006;116:1346-59.
11. Uchida K, Suzuki K, Iwamoto M, et al. Decreased tyrosine phosphorylation of nephrin in rat and human nephrosis. *Kidney Int* 2008;73:926-32.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Syndrome néphrotique, Génétique

Notions récentes sur la génétique du syndrome néphrotique cortico-résistant

Steroid-resistant nephrotic syndrome: recent genetic aspects

O. Boyer^{1,2,3*}, E. Machuca^{2,4}, E. Esquivel^{2,3,5}, C. Antignac^{2,3,6}

¹ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de néphrologie pédiatrique, Centre de Référence des Maladies Rénales Héritaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

² Inserm, U574, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

³ Université Paris Descartes, Faculté de médecine Paris Descartes, Paris, France

⁴ Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina, Santiago, Chile

⁵ Renal-Electrolyte and Hypertension Division, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, PA

⁶ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de génétique médicale, Centre de Référence des Maladies Rénales Héritaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Bien que leur prévalence soit imparfaitement connue, les formes héréditaires de syndrome néphrotique (SN) sont rares. Néanmoins, 3-6 % des cas sont familiaux, et 2/3 des patients avec un syndrome néphrotique diagnostiqué dans la première année de vie ont une cause génétique. La détection des mutations revêt une importance clinique puisque la plupart des patients sont résistants aux différents traitements immunosuppresseurs et ne récidivent pas après transplantation rénale. Durant la dernière décennie, l'étude de larges cohortes de patients présentant un syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR) a confirmé le rôle crucial du podocyte dans le fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire, et a permis de mieux comprendre la physiopathologie du syndrome néphrotique.

1. Formes non-syndromiques de syndrome néphrotique héréditaire

1.1. Formes autosomiques récessives: *NPHS1*, 2, 3, *CD2AP*

Six gènes ont été impliqués dans les formes non-syndromiques de syndrome néphrotique cortico-résistant notamment *NPHS1* codant la néphrine dans le syndrome néphrotique congénital de type finlandais en 1998 [1] et *NPHS2* codant la podocine dans le syndrome néphrotique cortico-résistant autosomique récessif en 2000 [2]. La découverte des mutations du gène *NPHS1* codant la néphrine [1], responsable de la majorité des cas de syndrome néphrotique congénital a permis de préciser la structure du diaphragme de fente situé entre les pédicelles des podocytes, dont elle constitue l'élément principal. En Finlande, 94 % des patients sont porteurs des mutations tronquantes Fin-major (p.L41fsX91; 78 %) ou Fin-minor (p.R1109X; 16 %) qui sont exceptionnelles dans les autres pays, suggérant un effet fondateur. En revanche, plus d'une centaine de mutations ont été décrites dans des syndromes néphrotiques congénitaux chez des patients non finlandais. La plupart des protéines mutées sont retenues dans le réticulum endoplasmique.

De façon étonnante, la mutation p.R1160X entraîne un phénotype moins sévère dans 50 % des cas avec une protéinurie modérée ou une rémission avant l'adolescence. De plus, en 2008, Philippe et al. [3] ont identifié des mutations de *NPHS1* dans une cohorte de SNCR diagnostiqué après l'âge de 3 mois [âge moyen de début 3 ans (0,5-8 ans)] chez 9 % cas sporadiques, et 1 famille (2 enfants atteints)/44. Six patients avaient une créatininémie normale après l'âge de 6 ans. Ces patients étaient des hétérozygotes composites avec au moins une mutation « modérée » dont la protéine était normalement adressée à la membrane plasmique, ce qui pourrait expliquer la moindre sévérité du phénotype. C'est pourquoi il convient désormais de rechercher des mutations de *NPHS1* dans les cas détectés dans l'enfance, notamment lorsque l'étude de *NPHS2* n'a pas permis d'identifier de mutation.

Les mutations du gène *NPHS2* sont les causes les plus fréquentes de SNCR autosomique récessif, avec début avant 5 ans et insuffisance rénale terminale (IRT) avant 10 ans. Les lésions histologiques peuvent être des lésions glomérulaires minimales à un stade précoce, ou une hyalinose segmentaire et focale à un stade plus avancé. Ce gène, identifié dans le laboratoire par clonage positionnel [2], code la **podocine**, protéine qui interagit entre autres avec la néphrine sur la face cytoplasmique du diaphragme de fente. On retrouve des mutations de *NPHS2* en Europe aussi bien dans 39-48 % des SN familiaux, que dans 10-28 % des cas sporadiques de SNCR, 37 % des cas diagnostiqués avant un an voire congénitaux (51,4 % des mutations identifiées dans les cas détectés avant 3 mois [4]) que dans des SNCR dépistés à l'âge adulte. Il existe une large hétérogénéité génétique avec plus de 90 mutations et 25 variants. La mutation européenne la plus fréquente est la mutation p.R138Q, qui touche 32 % des allèles. Les patients homozygotes pour la mutation p.R138Q ou ceux qui présentent 1 ou 2 mutations non-sens ou décalant le cadre de lecture ont un début plus précoce que ceux qui présentent 2 mutations faux-sens [4, 5]. Le variant R229Q est associé à une évolution plus tardive vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) (dans la 2^e ou 3^e décennie) et doit être systématiquement recherché en cas de début à l'âge adulte avant de tester l'ensemble du gène.

* Auteur correspondant.
e-mail : olivia.boyer@nck.aphp.fr

Le gène *NPHS3* (ou *PLCE1*) code la phospholipase C epsilon 1, une lipase qui initie une cascade de voies de signalisation de croissance et de différenciation cellulaire. Il a été identifié chez des individus présentant un SN survenu à un âge médian de 0,8 ans (0,2-4,0 ans) et évoluant vers l'IRT avant 5 ans, avec des lésions histologiques de sclérose mésangiale diffuse en cas de mutations tronquantes ou de hyalinose segmentaire et focale en cas de mutations faux-sens [6]. Les mutations de ce gène sont retrouvées chez 28,6 % des cas de sclérose mésangiale diffuse isolée.

CD2AP [7] code une protéine impliquée dans différents processus intracellulaires comme la régulation du cytosquelette d'actine, ou l'endocytose. Des mutations à l'état hétérozygote dont la signification reste à prouver ont été identifiées chez 2/30 patients avec une hyalinose segmentaire et focale idiopathique et plus récemment chez un garçon homozygote qui avait développé un SNCR à l'âge de 10 mois et dont les mutations étaient héritées de ses 2 parents hétérozygotes sains.

1.2. Formes autosomiques dominantes : *ACTN4* et *TRPC6*

Les formes dominantes de SNCR sont peu fréquentes, généralement observées chez l'adulte et liées à des mutations de *ACTN4* et *TRPC6* [8,9], qui codent la protéine α -actinine-4 interagissant avec l'actine et impliquée dans le maintien de l'architecture du podocyte et le canal cationique *TRPC6*, impliqué notamment dans la mécanosensation et la croissance cellulaire, qui interagit avec la podocine et la néphrine dans le diaphragme de fente. Les mutations d'*ACTN4* retrouvées dans approximativement 4 % des formes familiales de hyalinose segmentaire et focale et dont la pénétrance est incomplète, conduisent à l'apparition d'une protéinurie chez l'adolescent ou l'adulte, progressant lentement vers l'IRT dans la 5^e décennie. Les patients porteurs d'une mutation de *TRPC6* développent un syndrome néphrotique vers 20-30 ans qui évolue vers l'IRT en 10 ans. Dans notre cohorte, une mutation de *TRPC6* a été détectée chez un patient dont le syndrome néphrotique s'était déclaré à 6,5 ans et qui avait évolué en quelques mois vers l'IRT (Antignac, données non publiées). Il a été transplanté sans récidence.

2. Formes syndromiques de syndrome néphrotique héréditaire

Les formes syndromiques sont plus rares et sont liées à des mutations dans des gènes aux fonctions variées incluant des facteurs de transcription, des protéines mitochondriales et lysosomales ou des constituants de la membrane basale glomérulaire. Ainsi, le syndrome de Pierson, lié à des mutations homozygotes ou hétérozygotes composites de *LAMB2* codant la laminine β 2, protéine de la membrane basale glomérulaire, associe syndrome néphrotique infantile, sclérose mésangiale diffuse, anomalies oculaires (buphtalmie et microcorie) et retard mental. Les mutations hétérozygotes de *WT1* codant un facteur de transcription podocytaire et gonadique (*Wilms' tumor protein*) conduisent au syndrome de Denys-Drash associant SNCR infantile avec sclérose mésangiale diffuse et IRT avant 4 ans, pseudo-hermaphroditisme masculin et prédisposition aux tumeurs de Wilms, au syndrome de Frasier (SNCR avec hyalinose segmentaire et focale, pseudo-hermaphroditisme masculin, et dysgénésie gonadique avec prédisposition au gonadoblastome), au syndrome WAGR (tumeurs de Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires et retard mental), ou au SNCR isolé. Les mutations de *LMXB1* sont à l'origine du syndrome *nail-patella*,

autosomique dominant à pénétrance complète, caractérisé par une dysplasie des ongles, des rotules hypoplasiques ou absentes, des exostoses des ailes iliaques, une dysplasie des coudes, une atteinte oculaire (glaucome, hypertension oculaire...) dans un tiers des cas et parfois une surdité. La néphropathie survient dans 25-50 % des cas et se manifeste à tout âge par une microalbuminurie puis une protéinurie, habituellement associée à une hématurie. Le syndrome néphrotique est rare, et seuls 5-14% des cas évoluent vers l'IRT. Le syndrome de Schimke, autosomique récessif, est caractérisé entre autres par une dysplasie spondylo-épiphysaire, un SNCR avec hyalinose segmentaire et focale et IRT progressive, et un déficit lymphocytaire T. La moitié de ces patients ont des mutations du gène *SMARCAL1*. De plus, des mutations de *ITGB4* (épidermolyse bulleuse), *MTTL1* (cytopathie mitochondriale type MELAS : *myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) et *SCARB2* (AMRF - *Action myoclonus-renal failure syndrome*) ont été identifiées chez des patients avec un SNCR associé à diverses atteintes extra-rénales. Les patients avec un déficit primaire du coenzyme Q10 dû à des mutations de *COQ2* et *PDSS2* peuvent développer un syndrome néphrotique précoce associé ou non à des symptômes neuro-musculaires. Un traitement précoce par ubiquinone peut alors améliorer l'atteinte rénale ou neurologique. Le syndrome de *Galloway-Mowat*, autosomique récessif, associe microcéphalie, retard mental sévère, protéinurie apparaissant dans la 1^{re} année de vie, syndrome néphrotique autour de la 3^e année de vie avec hyalinose segmentaire et focale ou sclérose mésangiale diffuse, IRT avant 5 ans. Aucun gène n'a encore été formellement impliqué dans cette pathologie. Enfin, l'association SNCR (hyalinose segmentaire et focale) et surdité a été décrite dans plusieurs familles, et deux loci ont été identifiés.

3. Formes familiales de syndrome néphrotique cortico-sensible

L'incidence du syndrome néphrotique cortico-sensible est de 2-7/000 chez l'enfant. Bien que la plupart des cas soient sporadiques, plusieurs études ont confirmé l'existence de formes héréditaires, le plus souvent autosomique récessif, pouvant représenter jusqu'à 3 % des cas, avec un sex ratio garçons/filles de 3:1 et un âge moyen au moment du diagnostic de 4 ans. On ne sait pas si le défaut primaire implique un gène du podocyte, du système immunitaire, ou des deux.

4. Conclusion

La plupart des cas héréditaires de SNCR ont un début précoce dans l'enfance, sont résistants aux immunosuppresseurs, et ne récidivent pas après transplantation. Le diagnostic génétique est alors nécessaire pour éviter des traitements immunosuppresseurs inefficaces et potentiellement toxiques, pour orienter le conseil génétique, et, à l'avenir, proposer des traitements spécifiques. Une transmission non-mendélienne, bi ou tri-allélique, est plausible et peut conduire à des pénétrances et des expressivités variables. Les formes non-syndromiques de SNCR sont souvent liées à des mutations dans des gènes exprimés exclusivement dans les podocytes au niveau du diaphragme de fente, alors que l'association à des manifestations extrarénales est observée avec des mutations dans des gènes ubiquitaires, notamment des facteurs de transcription ou des composants de la chaîne respiratoire mitochondriale. Néanmoins, les manifestations extrarénales

peuvent être plus modérées rendant l'étude génétique difficile. Des investigations exhaustives doivent être entreprises lors du diagnostic et du suivi de ces patients afin d'orienter la recherche de mutations en fonction du contexte : examen ophtalmologique, radiographies osseuses etc.

Dans les SNCR isolés congénitaux, on commencera par analyser *NPHS1* puis *NPHS2*. Dans les cas infantiles isolés dans lesquels des mutations de *NPHS1*, *NPHS2*, *NPHS3* et *WT1* ont été exclues, une recherche de mutations de *LAMB2*, *COQ2* et *PDSS2* peut être proposée. Chez l'adulte, on testera en première intention le variant p.R229Q dans le gène *NPHS2* dans les cas autosomiques récessifs ou sporadiques et *TRPC6* (et éventuellement *ACTN4*) dans les formes autosomiques dominantes.

Références

1. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-82.
2. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. *NPHS2*, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349-54.
3. Philippe A, Weber S, Esquivel EL, et al. A missense mutation in podocin leads to early and severe renal disease in mice. *Kidney Int* 2008;73:1038-47.
4. Hinkes B, Vlangos C, Heeringa S, et al. Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:365-71.
5. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, et al. *NPHS2* mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004;66:571-9.
6. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in *PLCE1* responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006;38:1397-405.
7. Kim JM, Wu H, Green G, et al. *CD2*-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003;300:1298-300.
8. Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al. Mutations in *ACTN4*, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;24:251-6.
9. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. A mutation in the *TRPC6* cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005;308:1801-4.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) : stratégies thérapeutiques - notions récentes

Idiopathic nephrotic syndrome :
classical and new treatment strategies

T. Ulinski*, B. Aoun

Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

1. Traitement corticoïdes de la poussée initiale

Le traitement d'attaque du SNI en France repose sur la corticothérapie sous forme de prednisone à la dose de 60 mg/m²/j en 1 à 2 prises par jour pendant 4 semaines. Il existe quelques rares cas de rémission spontanée. Lorsque les signes cliniques et biologiques sont très modérés, le clinicien peut parfois prendre la décision de retarder la mise en route du traitement en espérant une rémission spontanée.

Si le syndrome néphrotique persiste à l'issue de ces 4 semaines de traitement, 3 perfusions de méthylprednisolone (1 g/1,73m²) sont réalisées à 48 h d'intervalle. La corticothérapie orale est poursuivie à la même dose entre les perfusions et 8 jours après les perfusions de méthylprednisolone.

En cas de corticosensibilité, la corticothérapie est poursuivie sur le mode discontinu et diminuée progressivement : 60 mg/m² un jour sur deux en une seule prise le matin pendant 2 mois, 45 mg/m² un jour sur deux pendant 15 jours, 30 mg/m² un jour sur deux pendant 15 jours, 15 mg/m² un jour sur deux pendant 15 jours, puis arrêt [1].

2. Traitement symptomatique

2.1. Régime

Une restriction sodée (0,3 mEq/kg/j de sodium) est nécessaire pour diminuer le syndrome œdémateux et à cause de la corticothérapie à haute dose. Une restriction hydrique peut être nécessaire en cas d'hyponatrémie importante (<130 mmol/l). Un régime sans sucre d'absorption rapide doit accompagner la corticothérapie.

2.2. Traitement adjuvant

Une supplémentation en vitamine D (dose normale/jour : 400 à 800 U/j) et en calcium jusqu'à l'arrêt de la corticothérapie est recommandée.

2.3. Diurétiques

Les diurétiques doivent être utilisés avec prudence seulement en

cas d'œdèmes handicapants invalidants. Ils augmentent le risque thromboembolique (l'anticoagulation doit être bien équilibrée avant tout traitement par diurétiques). On utilise du furosémide (2 à 5 mg/kg/j en une prise), ± Amiloride (0,5 à 0,7 mg/kg/j pour certains), ± Spironolactone (5 mg/kg/j). L'efficacité du traitement par diurétique doit être monitorée par mesure de la natriurèse et la perte de poids du patient. La volémie doit être monitorée obligatoirement (hématocrite, tension artérielle, fréquence cardiaque).

2.4. Perfusions d'albumine

Elles ne sont réalisées qu'à titre exceptionnel en urgence en cas de collapsus ou d'hypovolémie ou de douleurs abdominales par crise néphrotique.

2.5. Traitement préventif des thromboses du syndrome néphrotique

Le repos au lit est à éviter. Les ponctions de vaisseaux profonds, les cathéters centraux et des cathéters sont à éviter. Il n'existe pas de consensus ni d'évidence scientifique sur la thérapeutique préventive des complications thromboemboliques du syndrome néphrotique. On considère qu'une anticoagulation est nécessaire si l'albuminémie est < 20 g/l. Certains pratiquent une anti-agrégation par aspirine [1].

2.6. Vaccins

Le rôle de la vaccination comme promoteur de rechute est discuté. Néanmoins il faut estimer le rapport bénéfices/risques individuellement pour chaque patient et pour chaque vaccin. De façon générale, les vaccins inactivés obligatoires sont à faire sans tarder car le risque de rechute est minime et les bénéfices largement supérieurs aux risques (exemple tétanos ou polio). Un vaccin antigrippal peut être proposé car une grippe est une situation à haut risque de rechute et peut être potentiellement très grave au cours d'une rechute ou sous immunosuppression et il ne faut pas hésiter à donner de l'oseltamivir (Tamiflu®) dans les 2 à 3 jours après le début des symptômes. Les vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune) ne doivent pas être donnés si le patient est immunosupprimé (exemple : traitement en cours par cyclophosphamide, mycophénolate mofétil ou cyclosporine A). Le risque de déclencher une rechute est plus important pour les vaccins vivants que pour les vaccins inactivés.

* Auteur correspondant.
e-mail : tim.ulinski@trs.aphp.fr

2.7. La protection pneumococcique [2]

Les patients atteints d'un SNI sont à risque d'infections graves à pneumocoque, comme la péritonite, la pneumonie/pleurésie, la méningite. Le vaccin anti-pneumococcique à 23 valences protège contre des infections pneumococciques invasives. Classiquement on a vacciné les patients en rémission sous très faible corticothérapie ou après l'arrêt des corticoïdes. Récemment nous avons pu montrer que la réponse vaccinale en cas de vaccination au début de la maladie (en poussée sous forte corticothérapie) est identique à celle en rémission sous faible corticothérapie. Une vaccination au début du syndrome néphrotique est plus facile à organiser, ne peut pas être responsable d'une rechute et le patient obtient des taux d'anticorps antipneumococciques élevés au moment de la décroissance des corticoïdes (moment où surviennent la plupart des rechutes). La gravité du SNI à court, moyen et long terme n'est pas influencée par une telle stratégie. Cette stratégie est également envisageable pour les enfants ayant reçu du Prévenar® précédemment.

3. Traitement des rechutes

Une protéinurie peut réapparaître notamment au décours d'épisodes infectieux banals. Si la protéinurie ne s'accompagne pas de prise de poids ni de syndrome néphrotique biologique, on peut proposer d'attendre une rémission spontanée qui peut survenir en environ 1-2 semaines avec une surveillance de la protéinurie et de l'albuminémie et un traitement de tout foyer infectieux.

3.1. Traitement d'une rechute de syndrome néphrotique

Reprise d'une corticothérapie orale à 60 mg/m²/j en une prise jusqu'à 6-8 jours après la négativation de la protéinurie, puis diminution toutes les 2 à 4 semaines de 15 mg/m² un jour sur deux. Si la rechute survient moins de 3 mois après l'arrêt du traitement on fera un palier thérapeutique à une dose légèrement supérieure à la dose reçue lors de la rechute. Le traitement corticoïde de la rechute est celui décrit pour une première rechute ci-dessus. Il est possible de proposer une décroissance plus rapide avec des paliers de 10 à 14 jours seulement pour arriver plus vite à un niveau de traitement supérieur au seuil connu chez ce patient.

3.2. Traitement du SNI cortico-dépendant

Le traitement par épargneur de corticoïdes se fait classiquement en forme d'escalade thérapeutique.

On débute un traitement avec une faible puissance (mais également peu d'effets secondaires) et, seulement en cas de persistance d'une cortico-dépendance inacceptable, on passe à un niveau d'immunosuppression supérieur. Les indications de passer à un niveau supérieur sont habituellement les signes d'intoxication stéroïdienne grave avec anomalies de la croissance surtout, nécrose osseuse, anomalies oculaires ou ostéodensitométriques, ou intolérance psychologique.

3.2.1. Léвамисole

Ce traitement a fait la preuve de son efficacité (50 à 60 % des cas) en cas de cortico-dépendance ou de rechutes fréquentes. Il est classiquement proposé lorsque la cortico-dépendance a un seuil supérieur à 0,5 mg/kg un jour sur deux. La dose est de 2,5 mg/kg un jour sur deux en 1 prise. Après 2 à 4 mois, il doit permettre de diminuer progressivement la corticothérapie. En l'absence de rechute, la durée du traitement est de 24 mois voire plus. La numération formule sanguine (risque de neutropénie) doit être surveillée au

début toutes les 2 semaines, puis à des intervalles plus importants en fonction de la tolérance. Une neutropénie < 2000 impose l'arrêt du traitement [1].

3.2.2. Cyclophosphamide

Posologie : 2 à 2,5 mg/kg/j en 1 prise à prendre le matin pendant 10 à 12 semaines (dose cumulée < 170 mg/kg). Ce traitement a fait la preuve de son efficacité. Le patient et les parents doivent être informés du risque infectieux et du risque de gonadotoxicité (qui n'est pas nul même si la dose cumulative maximale de 170 mg/kg est respectée). Une anomalie hématologique (PN < 2000, lymphocytes < 800, plaquettes < 100 000) impose l'arrêt du traitement. Il peut être repris après normalisation de la NFS. Classiquement pour ces traitements la corticothérapie est maintenue en discontinu. Après le deuxième mois de traitement, elle est progressivement diminuée au-dessous du seuil toxique pour le patient ou totalement arrêtée.

3.2.3. Mycophénolate mofétil (MMF)

Posologie 600 mg/m² matin et soir. Classiquement le MMF est donné après échec de la cyclophosphamide. L'avantage important est l'absence de la gonadotoxicité et très probablement une meilleure efficacité que la cyclophosphamide. L'inconvénient majeur est que le MMF agit seulement pendant le temps où il est donné. Contrairement à la cyclophosphamide, il n'y a pas d'effet à long terme. Il existe donc pour les patients en rémission sous MMF une dépendance au MMF qui remplace la cortico-dépendance. Tant que le MMF est bien toléré cela ne pose pas de problème. Néanmoins il n'est pas facile de décider quand arrêter le traitement par MMF chez un patient stable en rémission. En l'absence d'effets secondaires, on n'arrête pas le MMF dans les 2 ans suivant son introduction. Il est important de connaître les effets secondaires les plus fréquents : diarrhée, vomissements, asthénie. Généralement le MMF est bien toléré et a certainement révolutionné le traitement du SNI cortico-dépendant [3].

3.2.4. Cycloporine (CyA)

Posologie (5 mg/kg par jour matin et soir, à décroître jusqu'à la dose minimale efficace (≈ 2 mg/kg/jour)). La CyA est très efficace sur les syndromes néphrotiques corticodépendants. La CyA est indiquée si l'endoxan ou le MMF ne suffit pas pour obtenir une rémission stable sans cortico-dépendance inacceptable. L'effet secondaire le plus important est la toxicité rénale (aiguë = vasoconstriction, ou chronique = hyalinose artériolaire/fibrose interstitielle). Avant le début du traitement, il faut s'assurer de la normalité de la fonction rénale. Une biopsie rénale est utile pour la comparaison avec des biopsies ultérieures. Elle sera refaite habituellement après 2 ans de traitement et en cas d'altération de la fonction glomérulaire. L'hypertrichose et l'hyperplasie gingivale sont également à évaluer au cours d'un traitement par CyA. Comme le MMF, la CyA n'agit que durant le traitement et le patient peut être CyA-dépendant. Un switch CyA-MMF est possible chez la plupart des patients stables sous CyA [3]. En cas de dépendance à la CyA et de toxicité rénale, il convient de privilégier une bi-thérapie MMF + CyA afin de pouvoir diminuer les doses de la CyA.

3.2.5. Le tacrolimus (FK506)

Le FK 506 peut être donné si un patient est dépendant de la CyA mais ne peut pas tolérer l'hypertrichose. Les autres effets secondaires (notamment la toxicité rénale) sont propres à la famille des anti-calcineurines et comparables avec ceux de la CyA.

3.2.6. Traitement d'escalade versus prédiction de l'activité de la maladie

Nous avons pu montrer récemment qu'une prédiction d'une dépendance envers une immunosuppression importante est possible : Si un patient nécessite des embales de solumédrol pour obtenir une rémission, il est à haut risque d'avoir besoin de CyA pour stabiliser l'activité de la maladie. Ceci peut nous permettre de passer directement à une immunosuppression adéquate et de réduire les risques liés aux multiples rechutes et/ou à une corticothérapie à forte dose [4].

3.3. Traitement du SNI cortico-résistant

Le problème clinique dans cette situation est dominé par le risque de complications infectieuses, thrombotiques, et une malnutrition. La corticothérapie seule est inefficace et les agents alkylants seuls ne sont pas efficaces.

Si la biopsie montre une histologie compatible avec une néphrose et qu'il n'existe pas de mutation d'une protéine formant la barrière de filtration glomérulaire (podocine, néphrine, laminine bêta2, WT1) la meilleure stratégie consiste à utiliser la CyA en association avec la prednisone ce qui permet d'obtenir une rémission dans environ 40 % à 50 % des cas [5]. Les doses nécessaires pour obtenir une rémission sont initialement habituellement supérieures aux doses qu'on utilise dans les néphroses corticodépendantes.

En cas de réponse partielle, une association entre CyA, échanges plasmatiques ± autres immunosuppresseurs peut permettre

une rémission [6]. Ces stratégies entraînent une immunosuppression importante et nécessitent la prise en charge dans un service spécialisé car le rapport bénéfices-risques doit être évalué soigneusement.

Si le SNI reste résistant à tout traitement, une évolution vers l'insuffisance rénale terminale survient habituellement. Dans ce cas, il existe un risque très important de rechute après transplantation rénale.

Références

1. Berard E, Broyer M, Dehennault M, et al. Syndrome néphrotique pur corticosensible de l'enfant. *Néphrol Ther* 2005;1:150-6.
2. Ulinski T, Leroy S, Dubrel M, et al. High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1107-13.
3. Ulinski T, Dubourg L, Said MH, et al. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:482-5.
4. Letavernier B, Letavernier E, Leroy S, et al. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2221-6.
5. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr* 1994;125:981-6.
6. Ulinski T, Perrin L, Guignon V, et al. Remission of steroid- and CyA-resistant nephrotic syndrome using multiple drug immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1723-6.

REPRODUCTION INTERDITE

Nouveaux traitements dans le syndrome néphrotique idiopathique

New treatments for Idiopathic Nephrotic Syndrome

V. Guignonis*

Centre de Référence des Maladies Rénales Rares du Sud-Ouest (SORARE), Département de Pédiatrie. Hôpital de la Mère et de l'Enfant, 8, avenue D.-Larrey, 87000 Limoges, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Syndrome néphrotique,

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la maladie glomérulaire la plus fréquente durant l'enfance. La plupart des patients répondent à un traitement par corticoïdes (syndrome néphrotique cortico-sensible) mais 60 % deviennent corticodépendants, rechutant à la baisse ou dès l'arrêt de ce traitement [1]. C'est dans cette situation clinique que d'autres traitements immunosuppresseurs peuvent être indiqués dans le but d'obtenir une épargne corticoïde. La liste des traitements reconnus comme efficaces s'est allongée ces dernières années et a fait l'objet d'une mise au point spécifique. Cependant, malgré le nombre et l'efficacité de ces traitements, il persiste toujours des situations où le clinicien est limité par les traitements disponibles : soit du fait de leur efficacité limitée, soit du fait de leur toxicité. Le traitement « parfait » (toujours efficace sans être toxique) n'existant pas encore pour le SNI, les néphrologues pédiatres continuent d'étudier avec beaucoup d'intérêt l'efficacité potentielle des nouveaux immunosuppresseurs lorsqu'ils sont utilisés chez les patients ayant un SNI.

1. Beaucoup de nouvelles molécules, peu d'élues... pour le SNI

Les immunosuppresseurs disponibles en clinique se sont multipliés ces dernières années, que ce soit les molécules développées dans le domaine de la greffe d'organe ou les anticorps monoclonaux issus des biothérapies avec des cibles précises et spécifiques. Cependant, la toxicité potentielle de ces molécules, associée au fait que la physiopathologie exacte du SNI est encore inconnue, font que peu de ces nouvelles molécules ont été proposées et étudiées pour le traitement du SNI.

L'analyse de la littérature en 2009 à la recherche d'un « nouveau traitement pour le SNI » ne fait finalement ressortir que quelques cas isolés d'utilisation de molécules nouvelles [2] ou plus anciennes [3] dans le traitement de cette maladie. Seul le Rituximab (RTX), pour lequel les données sont les plus nombreuses, semble apparaître comme une approche potentiellement intéressante pour les patients difficiles à traiter par les stratégies « conventionnelles ».

2. Rituximab : ou quand le hasard fait bien les choses...

2.1. Rituximab : fiche d'identité

Le RTX est un anticorps monoclonal chimérique (partie constante d'origine humaine, partie variable d'origine murine) dirigé contre le CD20, antigène quasi exclusivement exprimé par les lymphocytes B. L'administration intraveineuse de RTX aboutit par plusieurs mécanismes complémentaires à la lyse complète des lymphocytes B circulants, entraînant de ce fait une lymphopénie B [4].

La première indication du RTX a été le traitement des pathologies hématologiques associées à une prolifération de lymphocytes B. Rapidement il s'est avéré que le RTX pouvait être efficace dans des pathologies auto-immunes : une AMM existe aujourd'hui pour la polyarthrite rhumatoïde et des données se multiplient concernant l'efficacité de ce traitement dans d'autres maladies auto-immunes (pemphigus, lupus, vascularites...) [4].

La tolérance du RTX semble être relativement bonne au vu de son efficacité [4, 5], la plupart des effets secondaires sont rencontrés pendant les périodes d'administration. Comme tous les immunosuppresseurs, le risque d'infections pourrait être majoré sous RTX. Les infections aiguës ne semblent pas être un problème majeur, par contre des inquiétudes apparaissent quant à une possible association entre l'utilisation du RTX et l'apparition de cas de leuco-encéphalopathies multifocales progressives (LEMP) secondaires à une infection à JC virus [6].

2.2. Rituximab et SNI : une découverte fortuite

Le RTX est un médicament anti-lymphocytes B, or le SNI était considéré jusqu'à très récemment comme une maladie exclusive du lymphocyte T. Il n'y avait donc pas, initialement, de rationnel à utiliser le RTX au cours du SNI. Ce n'est que fortuitement qu'un effet potentiellement bénéfique du RTX sur le SNI a été retrouvé. Dans les premiers cas rapportés, le RTX avait été administré pour des indications « habituelles » (respectivement un purpura thrombopénique immunologique, et un lymphome EBV induit) chez des patients qui présentaient par ailleurs un SNI actif. Dans ces 2 cas, outre l'efficacité attendue sur la pathologie ciblée, les auteurs rapportèrent une modification du cours évolutif du SNI suite aux injections de RTX [7,8]. D'autres auteurs rapportèrent ensuite un effet similaire du RTX chez des patients ayant reçu ce traitement dans le but de mieux contrôler leur SNI. Dans les suites de ces

* Auteur correspondant.
e-mail : vincent-guignonis@orange.fr

premiers articles, 18 cas de SNI traités par RTX avant la greffe ont été publiés au total. Il s'agissait uniquement de cas isolés ou de courtes séries. Depuis 2006, les patients traités par RTX au sein de la Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP), sont regroupés dans une cohorte dont l'analyse régulière permet d'avoir aujourd'hui l'expérience la plus large sur ce traitement au niveau international [9]. Les données les plus récentes issues de cette cohorte sont rapportées ici.

2.3. Indications actuelles au sein de la SNP

Compte tenu du nombre de patients traités par RTX encore très limité, de l'absence de données prospectives et du manque de recul au long cours sur l'efficacité et la tolérance du RTX, l'indication de ce traitement au cours du SNI reste exceptionnelle. À l'heure actuelle cette indication est généralement le fruit d'une décision collégiale au sein d'une équipe voire entre plusieurs équipes de néphrologie pédiatrique. Les critères généralement nécessaires pour que l'indication du RTX soit discutée sont : (i) un SNI sévère et sensible aux immunosuppresseurs ; (ii) l'échec des agents alkylants ; (iii) l'échec du mycophénolate mofétil ; (iv) la dépendance aux anticalcineurines ou la présence d'un effet secondaire sévère (néphrotoxicité).

Il s'agit des critères actuels servant de bases à la discussion. Il ne pourrait s'agir de critères définitifs et « opposables » compte tenu des données limitées concernant ce traitement dans cette indication. L'administration du Rituximab reste à ce jour hors AMM.

Malgré ces critères restrictifs, au 1^{er} Janvier 2009, 90 enfants avaient été traités par RTX pour SNI au sein de la SNP. Parmi ces 90 enfants, des données avec un recul de plus de 6 mois étaient disponibles pour 60 d'entre eux. Les résultats présentés ici portent sur ces 60 enfants.

2.4. Population traitée

Les enfants traités avaient un âge moyen de 12,8 ans (extrêmes : 4,8 – 19,8) à l'administration du RTX, après une durée d'évolution moyenne de la maladie de 8,9 ans (0,3 – 17,4). La quasi-totalité (92 %) avaient déjà reçu antérieurement des stéroïdes, des anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus) et du mycophénolate, 72 % avaient reçu en plus un agent alkylant.

Le RTX a été administré en période protéinurique pour 22 enfants, en rémission pour les autres. Le plus souvent le RTX a été administré en association avec un ou d'autres traitements immunosuppresseurs (54/60). Le traitement a consisté en 1 à 4 injections intraveineuses hebdomadaires de 375 mg/m². Le recul moyen après l'administration du RTX est de 15,4 mois (6-42).

2.5. Efficacité sur les paramètres hématologiques

Le traitement par RTX a permis d'obtenir une lymphopénie B complète chez tous les patients testés, quelle que soit la dose administrée (de 375 à 1500 mg/m² en cumulatif) ou la situation du patient (en rechute ou en rémission). La durée de la lymphopénie B a été de 6,3 mois en moyenne (3 à 12 mois).

2.6. Efficacité sur les paramètres néphrologiques

Le RTX a été initialement considéré comme efficace si au moins un des critères suivants était atteint : (i) induction d'une rémission pour les patients traités en période protéinurique ; (ii) arrêt du traitement par corticoïdes ; (iii) arrêt du traitement par anticalcineurine, ces 2 derniers critères s'entendant sans rechute, chez un patient antérieurement dépendant. Selon ces critères, le RTX a pu être considéré comme efficace dans 70 % des cas.

Cependant il est rapidement apparu que l'effet du RTX restait limité dans le temps et que des rechutes survenaient fréquemment à distance de la dernière injection, aboutissant à des stratégies de réinjections répétées de RTX chez beaucoup de ces patients. De ce fait, une analyse de la cohorte « aux dernières nouvelles » a permis d'avoir une vision plus précise du bénéfice apporté par le RTX ainsi que des limites de ce traitement. Trente et un enfants étaient toujours en rémission aux dernières nouvelles, sans traitement en cours ou avec uniquement du mycophénolate mofétil ou de faibles doses de corticoïdes. De ce point de vue, le RTX a été « utile » au long cours pour 51 % des enfants traités en permettant d'arrêter les traitements immunosuppresseurs les plus toxiques. Cependant, 20 des 31 enfants n'avaient pas de lymphocytes B circulants lors de l'analyse et étaient de ce fait toujours sous l'effet de leur dernière injection de RTX. Compte tenu du nombre important de rechutes enregistrées à distance du RTX (30 pour 24 patients), l'ensemble de ces données fait clairement apparaître le spectre d'une dépendance au RTX, en remplacement de la dépendance aux autres traitements immunosuppresseurs.

2.7. Tolérance et toxicité

Des effets secondaires ont été enregistrés chez 20 des 60 patients, ceux-ci ont été modérés et transitoires dans la majorité des cas. Cependant des effets secondaires sévères sont à déplorer et rendent encore plus nécessaires les précautions entourant les indications et les modalités d'administration. Parmi ces effets secondaires sévères, ont été rapportés : arythmie par fibrillation auriculaire (1), hypotension symptomatique (1), neutropénie transitoire (1), infections (3), maladie sérique (1). Enfin un décès par fibrose pulmonaire a eu lieu dans les suites de la première injection de RTX chez une patiente ayant présenté un SNI particulièrement sévère et qui avait été traitée en pleine poussée dans un contexte d'altération préexistante de l'état général. Le nombre de patients ayant présenté une hypogammaglobulinémie est resté modéré (11 patients au maximum). Ceci est à mettre en relation avec le fait que les plasmocytes, produisant les immunoglobulines, n'expriment pas le CD20 et ne sont donc pas détruits par le RTX.

2.8. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du RTX dans le cadre du SNI n'est pas connu à ce jour. Malgré son action spécifiquement ciblée sur les cellules B, l'efficacité ne semble pas être directement liée au taux de lymphocytes B. En effet tous les patients ayant eu une lymphopénie B n'ont pas eu systématiquement un effet bénéfique du RTX. De plus, la rechute à distance du RTX n'était pas prévisible en fonction du taux de lymphocytes B. L'hypothèse la plus vraisemblable (mais qui reste à prouver) serait une perturbation de la coopération T-B par le RTX ce qui pourrait modifier l'activité de certaines sous-populations T plus directement liées à la physiopathologie de la maladie.

3. Conclusion

Les premières données concernant l'utilisation du Rituximab au cours du SNI de l'enfant semblent prometteuses et permettent d'envisager un traitement alternatif aux traitements « conventionnels » lorsque ceux-ci sont devenus toxiques ou ont montré leurs limites. Cependant ces conclusions ne reposent à l'heure actuelle que sur des données d'études ouvertes avec un recul

limité concernant la tolérance de ce traitement. Des études prospectives ainsi qu'un registre au long cours doivent être mis en place afin d'évaluer plus précisément la balance bénéfique/risque de ce traitement.

Références

1. Niaudet P. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, eds. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins;2004. p.543-56.
2. Leroy S, Guignonis V, Bruckner D, et al. Successful anti-TNF α treatment in a child with post-transplant recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2009; sous presse.
3. Kausman JY, Yin L, Jones CL, et al. Vincristine treatment in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;20:1416-9.
4. Gurcan HM, Keskin DB, Stern JN, et al. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol* 2009;9:10-25.
5. Giulino LB, Bussel JB, Neufeld EJ. Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J Pediatr* 2007;150:338-44, 44e1.
6. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:461-9.
7. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006;354:1961-3.
8. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1660-3.
9. Guignonis V, Dalocchio A, Baudoin V, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or ciclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1269-79.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Hémorragies digestives,
 Endoscopie digestive, Varices œsophagiennes

Techniques d'hémostase en cas d'hémorragies digestives hautes

Endoscopic therapy for variceal and nonvariceal bleeding

J.-F. Mougenot

Hôpital Robert Debré 48, Boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

En pédiatrie, les principales indications pour un traitement endoscopique d'hémostase sont les ruptures de varices œsophagiennes et les ulcères gastroduodénaux. Mais, depuis le large usage des IPP dans les situations de stress et le traitement des gastrites à *Helicobacter pylori* par trithérapie les ulcères hémorragiques s'observent rarement. Ces techniques d'hémostase ne peuvent être exécutées que par des endoscopistes particulièrement entraînés, dotés d'un matériel diversifié et adapté, maîtrisant l'ensemble des procédures.

1. Ruptures de varices œsophagiennes

Les hémorragies digestives (HD) par rupture de varices œsophagiennes (VO) ou gastriques (VG), responsables de 10 à 15 % des HD hautes de l'enfant, sont souvent sévères [1]. Affirmer la rupture des VO est possible dans près de la moitié des cas devant un saignement en jet ou en nappe des varices ou, plus souvent, un caillot plaquettaire blanc adhérent à une varice, ou une érosion ecchymotique sur les 3 ou 4 derniers centimètres de l'œsophage, site électif du saignement. En l'absence de tels aspects, certains signes endoscopiques suggèrent un risque élevé de rupture des VO : (i) la taille des varices qu'il s'agisse de VO de grade II (VO non jointives ne s'effaçant pas sous insufflation) ou de grade III (VO jointives, obstruant la lumière œsophagienne) ; (ii) la présence sur des VO de grande taille de tâches rouges qui sont des canaux intra et sous-épithéliaux dilatés et remplis de sang communiquant avec les vaisseaux sous-muqueux (macules rouge cerise, zébrures, voussures érythémateuses ou vésicules hémocystiques, zone ecchymotique, varice sur les varices et télangiectasies diffuses). Chez les patients stables sous traitement médical (remplissage, substances vasoactives et antibiothérapie), l'endoscopie peut être différée au-delà de la 6^e heure – mais pas au-delà de 12 heures – pour effectuer le geste dans les meilleures conditions sous anesthésie générale avec intubation trachéale.

Trois techniques sont proposées : la sclérothérapie, la ligature et l'oblitération par colle acrylique :

– la sclérose des VO a fait la preuve de son efficacité pour l'hémostase en urgence et la prévention de la récurrence hémorragique, avec une moindre morbidité et mortalité que la chirurgie de dérivation en urgence. Les trois premières séances ont lieu à une semaine

d'intervalle, puis au rythme d'une par mois jusqu'à l'éradication des VO. On utilise des aiguilles à usage unique, de 23 à 25 gauges mesurant de 3,6 à 5,6 mm de long. Le produit le plus utilisé est le polidocanol à 1 %, en injection intravariqueuse. Un à 2 ml de polidocanol sont injectés à chaque site de ponction. Les injections sont débutées à la jonction œsogastrique, poursuivies de bas en haut de façon circonférentielle et limitées au tiers inférieur de l'œsophage. Les scléroses ne sont jamais faites dans l'œsophage proximal, car une fuite de produit sclérosant pourrait rejoindre les circulations azygos et pulmonaire et produire des effets délétères graves. Pour l'injection moyenne totale de 10 à 12 ml par séance (0,4 ml/kg), les complications sont rares, les ulcères peu creusants. L'éradication des VO est obtenue en 4 à 5 séances, soit en 120 jours. Le taux de récurrence est de 10 %, compte tenu que nombre d'enfants sont transplantés ou dérivés dans l'année qui suit ;

– la ligature des VO a supplanté la sclérothérapie chez l'adulte. Plus sûre et plus facile d'utilisation, elle diminue le risque de récurrence hémorragique, la mortalité liée à l'hémorragie et la mortalité globale. La technique de ligature élastique consiste à placer un élastique sur le cordon variqueux hémorragique interrompant ainsi le flux sanguin. Dans les jours suivants une ischémie de la muqueuse et de la sous-muqueuse se développe, un tissu de granulation apparaît conduisant à une réépithélialisation entre 14 et 21 jours. En pratique, l'endoscope, doté du système de ligature qui autorise la pose de 6 ligatures en une seule séance, est mis en place dans le bas œsophage. Son extrémité distale coiffée d'un capuchon transparent est positionnée en regard de la varice la plus bas située. Celle-ci est aspirée dans le capuchon, puis ligaturée par largage d'un élastique. Les élastiques sont placés successivement sur les VO de façon hélicoïdale en remontant vers l'œsophage moyen. L'éradication des VO nécessite habituellement la mise en place d'1 à 2 élastiques par cordon variqueux pour un maximum de 6 élastiques par séance. L'intervalle entre 2 séances de traitement est de 2 à 3 semaines jusqu'à éradication complète des VO qui peut nécessiter de 2 à 4 séances. Une des limites de cette technique en pédiatrie tient au diamètre du ligateur mis sur l'extrémité de l'endoscope qui rend difficile, voire impossible la manœuvre d'introduction du fibroscope à la bouche de Killian chez l'enfant de moins de 2 ans. Mais un dispositif adapté aux endoscopes de fin diamètre (7 mm) est en développement (Wilson-Cook®) ;

– l'oblitération par colle acrylique est indiquée dans les ruptures de varices gastriques (VG). Nous rappelons ici la classification des VG car leur type guide le choix de la procédure : varices de type 1

* Auteur correspondant.
 e-mail : jean-francois.mougenot@rdb.aphp.fr

(GOV1) qui correspondent aux VO se prolongeant sur la petite courbure ; varices de type 2 (GOV2) associant VO et varices fundiques (VF) ; VF sans VO (IGV1) ; VG isolées de type 2 (IGV2) au niveau du corps, de l'antra ou du duodénum proximal. En cas de varices GOV1, la ligature des VO est à envisager en première intention. Les autres cas sont traités par colle. La colle N-butyl-2-cyanoacrylate (Glubran®), substance aqueuse qui se solidifie instantanément au contact du sang, permet d'obtenir une hémostase primaire dans 90 % des cas, avec un taux de récurrence hémorragique de 30 à 50 %. Le cyanoacrylate est mélangé au lipiodol dans un rapport 1:1. Du fait de la viscosité du mélange, des seringues de 2 ml sont employées pour assurer une injection sous forte pression via une aiguille de 20 à 22 gauges avec lunettes de protection. Afin d'éviter l'obstruction définitive des canaux de l'endoscope par la colle, la procédure suivante est à respecter : interrompre l'aspiration pendant toute la procédure pour éviter tout contact entre la colle et les lentilles ; rincer le canal opérateur de l'endoscope avec 2 ml de lipiodol ; remplir le cathéter de l'aiguille d'injection avec 2 ml de lipiodol injecté en premier en intravaricieux ; injecter ensuite 2 ml du mélange Glubran®-lipiodol ; chasser la colle résiduelle dans la varice en poussant 2 ml de lipiodol dans le cathéter ; laisser l'aiguille en place pendant au moins 30 secondes afin que la colle se solidifie au contact du sang ; retirer l'aiguille de la varice. La complication la plus sévère est l'embolie systémique par migration de colle dans les dérivations veineuses.

2. Hémorragies digestives ulcéreuses

Le vaisseau visible d'un ulcère hémorragique correspond à un caillot organisé sur le côté perforé de l'artère sous jacente à la base de l'ulcère dont le diamètre moyen a été évalué chez l'adulte à 0,7 mm dans les ulcères gastriques et 1 mm dans les ulcères du bulbe. Ces lésions peuvent être traitées par des méthodes non thermiques (injection d'agents vasoconstricteurs ou sclérosants), thermiques (coagulation par sondes bi ou multipolaires, sondes thermiques et coagulation par plasma argon), et mécaniques [2]. Les agents hémostatiques injectables disponibles sont l'adrénaline, les sclérosants, la thrombine et plus récemment la fibrine.

Le traitement par injection d'adrénaline diluée à 1/10 000 a démontré son efficacité chez l'adulte. Les injections sous muqueuses induisent une vasoconstriction, un tamponnement local et favorisent l'agrégation plaquettaire sans créer de dommage tissulaire. Elles sont faites par aliquots de 1 à 2 ml aux 4 quadrants de la lésion ulcérée avec une aiguille à sclérose de 23 gauges et, en cas de saignement en jet, au centre de la lésion sans dépasser un volume total de 10 à 20 ml en fonction de l'âge. Dans les saignements actifs en jet ou diffus, l'injection d'adrénaline induit rapidement l'hémostase précédée d'un œdème local et d'un blanchissement. L'adrénaline est sans danger, mais ne crée pas de thrombose définitive. La même procédure est utilisée en cas de vaisseau visible non hémorragique. Certains la proposent en cas de caillot adhérent. Les injections d'adrénaline diluée sont faciles, peu onéreuses et les seules réalisables avec les petits endoscopes dont le diamètre du canal opérateur est de 2 mm.

Le polidocanol, sclérosant utilisé chez l'adulte, crée une nécrose tissulaire et des ulcérations dont l'étendue dépend du volume injecté. Des nécroses gastriques d'évolution fatale, des pancréatites ont été rapportées. Aucun des essais thérapeutiques contrôlés n'a démontré d'amélioration par l'association adrénaline-sclérosant. Ainsi les sclérosants ne sont pas utilisés chez l'enfant.

Des techniques d'injection de thrombine ou de fibrinogène et de thrombine par des aiguilles à double embout ont été utilisées chez l'adulte. La viscosité du fibrinogène nécessite des canaux opérateurs de très grand diamètre. En outre ces produits biologiques sont dérivés de pools de plasma humain.

Les « clips » métalliques actuellement utilisés, à usage unique, ont 2 ou 3 mors, des tailles de 6 à 12 mm et des angulations de 90 à 135°. La pose de 2 à 3 clips exerce une strangulation mécanique efficace dans près de 80 % des cas. Les échecs de mise en place concernent les ulcères de diamètre supérieur à 1,5 cm, les ulcères de la face postérieure du bulbe duodéal ou de la partie haute et postérieure du fundus, l'endoscope étant trop tangentiel à la lésion ou en rétroflexion. Signalons aussi que ces clips sont utilisables pour traiter les hémorragies post-polypectomies et suturer la paroi digestive après perforation iatrogène.

Les méthodes thermiques sont séparées en méthodes de contact telles que la sonde thermique et la coagulation bi ou multipolaire qui opèrent par tamponnement vasculaire, puis coagulation et en méthode sans contact telle que la coagulation par plasma argon, qui a remplacé la photocoagulation laser.

La sonde thermique est un ensemble recouvert de téflon, constitué d'un cylindre en aluminium contenant une bobine d'échauffement isolée du cylindre. Les sondes d'un diamètre de 2,4 mm sont les seules utilisables chez l'enfant. L'extrémité distale de la sonde est chauffée à une température constante de 250 °C. Elle peut être programmée pour délivrer une quantité définie d'énergie. Pour stopper une hémorragie active, la sonde tamponne fermement la lésion, puis 4 impulsions délivrant à chaque fois une énergie de 30 joules sont faites en des sites distincts. La sonde peut agir frontalement ou tangentiellement sur la lésion. Trois pipes d'irrigation sont situées latéralement à un centimètre de l'extrémité de la sonde. L'irrigation du lit de l'ulcère facilite le positionnement de la sonde, puis sa libération du tissu cautérisé évitant l'arrachement du coagulum.

L'électrocoagulation bi ou multipolaire est moins utilisée en Europe qu'aux États-Unis. Les sondes bipolaires dotées à l'extrémité distale d'un filament spiralé sont de nos jours plus rigides, facilitant le tamponnement des ulcères hémorragiques tangentiels à la sonde. Il est possible d'achever l'hémostase de petites artères dont le diamètre n'excède pas 0,5 mm en délivrant, sous une énergie de 10 à 20 watts, 3 à 4 impulsions de 30 joules pendant 10 à 40 secondes. La coagulation par plasma argon (APC) est une méthode de choix pour arrêter des saignements actifs dans le tractus digestif supérieur ou le côlon, qu'il s'agisse de saignements punctiformes ou intéressant une large étendue de muqueuse. C'est une technique efficace, ne créant qu'une coagulation superficielle réduisant les risques de perforation. Dans le côlon, l'utilisation de l'APC requiert une préparation parfaite eu égard au risque potentiel d'explosion de ce gaz. Le cathéter souple de 2,3 mm de diamètre, rempli de gaz argon est introduit dans le canal opérateur. L'extrémité de la sonde est placée à proximité de la lésion (2 mm), mais impérativement sans la toucher. Lorsque l'arc électrique est établi, l'effet de coagulation peut être déplacé aux zones adjacentes par mobilisation de l'extrémité de la sonde, en conservant une distance constante entre la sonde et le tissu. Dès que le tissu cible du tir argon a été brûlé, le flux de plasma argon ionisé se déplace automatiquement au segment adjacent, seul encore électriquement conducteur. Les tirs argon sont faits soit point par point soit par balayage continu. Les règles de bonne exécution d'APC sont détaillées dans la référence 2. Certaines conditions pathologiques rares en pédiatrie (angiodyplasies, malformations vasculaires, *watermelon stomach*) relèvent de cette technique.

3. En pratique

En cas d'ulcère hémorragique, le premier geste à entreprendre contre un saignement actif est l'injection d'adrénaline diluée. Ce geste réduit le saignement et permet une analyse précise du site de l'hémorragie. En cas de saignement artériel en jet, le recours à une méthode thermique ou mécanique est conseillé pour achever l'hémostase et éviter une récurrence. Dans les autres situations, l'injection d'adrénaline seule est suffisante. Dans tous les cas un traitement par IPP IV est indispensable ainsi qu'un contrôle endoscopique à 24 h. Soulignons que les hémostases endoscopiques doivent être mises en œuvre en collaboration avec le chirurgien : chirurgie immédiate en cas d'ulcération artérielle majeure ; risque

d'échec du traitement endoscopique ou de récurrence à court terme en cas de choc hypovolémique, d'ulcère géant, et de certains ulcères de la face postérieure du bulbe.

Références

1. Burdelski M. Endoscopic management of portal hypertension. In: Winter H, Murphy S, Mougnot JF, Cadranel S, editors. *Pediatric Gastrointestinal Endoscopy: Textbook and Atlas*. Hamilton: BC Decker; 2006.p. 130-6
2. Mougnot JF, Belli D, Cadranel S. Endoscopic therapy for nonvariceal bleeding. In: Winter H, Murphy S, Mougnot JF, Cadranel S, editors. *Pediatric Gastrointestinal Endoscopy: Textbook and Atlas*. Hamilton: BC Decker; 2006.p. 137-41.

REPRODUCTION INTERDITE

La vidéocapsule : réalisation pratique et intérêt en pédiatrie

Capsule endoscopy in children: feasibility and diagnostic yield

C. Le Gall*, C. Rivet, A. Lachaux

HFME, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mot clé : Vidéocapsule, Explorations digestives

La vidéocapsule endoscopique (VCE) est une technique d'exploration du tube digestif mise au point chez l'adulte depuis le début des années 2000 (approbation en août 2001 par la FDA) pour explorer l'intestin grêle. Son utilisation en pédiatrie est rapportée depuis 2002. Chez l'adulte, cette technique commence à être utilisée pour explorer l'œsophage et le côlon. La vidéocapsule trouve tout son intérêt en pédiatrie car l'intestin grêle est un segment digestif partiellement exploré par l'entéroscopie poussée ou l'iléoscopie.

1. Le matériel

La technique a été mise au point en Israël par une équipe de chercheurs, en réalisant une miniaturisation de composants électroniques nécessaires à la transmission de signaux vidéo à un enregistreur externe [1]. La capsule est à usage unique et radio opaque. Elle parcourt le tube digestif, propulsée par le péristaltisme, sans recours à une insufflation et est éliminée par les voies naturelles. La capsule MA (Given Imaging, Yoqneam, Israël) pèse 3,7 g et mesure 26,4 mm de long et 11 mm de diamètre. Elle est composée d'un matériau biocompatible résistant à l'agression des enzymes intestinales ainsi qu'à une pression de morsure importante lors de l'ingestion. À l'intérieur se trouve une caméra vidéo couleur miniature, une source d'énergie et un radio-émetteur qui enregistre et transmet les images [2]. Elle peut être ingérée à partir de 10 ans, voire 7 ans pour des enfants coopérants, ou mise par voie endoscopique dans l'estomac ou le grêle à partir de 2 ans et demi, à l'aide d'un dispositif spécifique de largage. Le champ de vision de la capsule est de 140°. Elle transmet de façon continue 2 images vidéo par seconde, qui sont stockées dans l'unité réceptrice. La durée de vie des batteries est de 6 à 8 h ce qui permet lors d'un examen complet, l'enregistrement de 60 000 images environ.

2. L'enregistreur Data Recorder TM

Il a la taille d'un baladeur qui est porté avec ses batteries d'alimentation à la taille du patient par une ceinture spécialement conçue. Ainsi l'examen peut-être réalisé en ambulatoire. C'est un appareil d'enregistrement téléométrique à bande de haute

fréquence qui capte les images transmises par la capsule par l'intermédiaire de 8 antennes placées sur le thorax et l'abdomen. Il existe un kit pédiatrique.

3. Le poste de travail Rapid TM

Il permet le téléchargement puis la lecture des informations recueillies dans l'enregistreur et comprend un logiciel informatique qui transforme les images transmises par la capsule en un film vidéo et un ordinateur qui assure le traitement des informations puis la lecture du film vidéo en vitesse réelle, accélérée ou ralentie ainsi que le gel et l'archivage d'images.

Le temps moyen de lecture varie de 45 à 80 min. Le dernier logiciel de lecture New RAPID® 4 software permet un repérage des images pouvant être pathologiques sur un film court de 10 min. L'interprétation des images requiert une expérience qu'on considère comme acquise après lecture de 20 examens au moins. Le lecteur est considéré comme confirmé après 50 lectures.

4. Le déroulement de l'examen

Le patient doit être à jeun de 10 heures. En pédiatrie aucune préparation, ni l'utilisation de prokinétiques ne sont recommandées. Chez l'adulte les différentes préparations (PEG, Phosphate de sodium) n'améliorent pas la visibilité du grêle ni la qualité du diagnostic [3]. L'installation du système commence par la pose de 8 antennes reliées à l'enregistreur fixé autour de la taille par la ceinture. Le patient peut ensuite avaler la capsule avec un verre d'eau. La capsule peut aussi être mise par voie endoscopique chez un patient intubé sous anesthésie générale.

Pendant l'examen on lui demande de rester éloigné de tout champ électromagnétique puissant susceptible de perturber la transmission des images. L'ingestion de liquide est permise 2 h après ingestion de la capsule et un repas léger 4 h après ingestion. L'examen dure 7 h. Le patient doit vérifier l'évacuation de la capsule dans les 24 à 72 h.

5. Les contre-indications

Il s'agit des patients ayant une sténose digestive ou des troubles de la motricité digestive de type pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) ainsi que ceux qui sont porteurs

* Auteur correspondant.
e-mail : catherine.legall@chu-lyon.fr

d'un pacemaker. Une approche pragmatique conseille d'exclure les patients opérés pour occlusion et ceux ayant une sténose ou une fistule.

6. Les incidents

Il s'agit principalement de l'impossibilité d'avalier la capsule et la rétention de la capsule au-delà de 48 h. La rétention est notée chez 0,7 % des patients dans une série de 900 adultes explorés pour hémorragie digestive, 2 % dans une série avec multi pathologies mais dans 20 % des cas d'une série pédiatrique avec soit rétention gastrique, soit dans le grêle [4]. Il n'y a pas de corrélation taille du patient-accident de rétention. Par contre tous les accidents de rétention dans le grêle sont survenus chez des patients atteints de Crohn avec des sténoses méconnues. Ces accidents restent le plus souvent asymptomatiques sans signe d'occlusion.

À moins que l'on ne dispose du système Rapid Access® qui permet de suivre en temps réel la progression de la capsule et si le passage dans le côlon n'a pas été observé lors de la lecture, on conseille de demander au patient de vérifier ses selles. Si la capsule n'a pas été vue, il faut réaliser un ASP 7 jours après l'examen pour vérifier son excrétion. Deux méthodes sont disponibles pour prévenir cet incident. On peut, soit réaliser au préalable une opacification de l'intestin grêle en sachant qu'un examen normal n'exclut pas un accident d'incarcération, soit utiliser une capsule test qui se délite en cas de rétention au-delà de 30 h dans l'intestin. En cas d'incarcération on peut utiliser une corticothérapie ou une purge de type polyéthylène glycol. Pour éviter cette complication, il faut donc respecter les contre-indications mais aussi proposer une sélection rigoureuse des patients. Cette approche pragmatique impose d'exclure les patients opérés pour occlusion et les patients ayant une sténose ou une fistule.

7. Les indications

Chez l'adulte les indications ont été validées par l'HAS permettant la prise en charge de cet examen par l'Assurance Maladie sous le code HGQDoo2 : Exploration de la lumière de l'intestin grêle par vidéocapsule ingérée (Commission de hiérarchisation des Actes et Prestations). Cet examen est indiqué chez l'adulte en cas de saignement digestif inexplicé (en deuxième intention après endoscopie oesogastroduodénale et coloscopie totale négatives) et pour le diagnostic positif de la maladie de Crohn quand les examens morphologiques de l'intestin grêle et endoscopiques digestifs avec biopsies sont négatifs.

8. Le remboursement

Il se fait sur la base de 112,47 euros pour la capsule et de 500 euros TTC pour le dispositif médical. La facturation peut être faite uniquement par un médecin qualifié en hépato-gastro-entérologie, pratiquant l'endoscopie diagnostique (niveau 1) et ayant une formation appropriée. Il s'agit d'un acte ambulatoire qui ne peut en aucun cas susciter la création d'un GHS par les établissements de soins.

9. Les particularités de la VCE en pédiatrie

Les indications de cet examen sont chez l'enfant les mêmes que celles retenues chez l'adulte : saignements digestifs inexplicés et

diagnostic de la maladie de Crohn. Certaines indications peuvent en outre être proposées comme l'exploration des polyposes de type Peutz Jeghers (VCE à réaliser tous les 2 ans après l'âge de 10 ans), la maladie coeliaque en cas d'impossibilité de réaliser des biopsies (anticoagulant) ou de suspicion de lymphome. La taille de la VCE impose des limites pour son utilisation du fait de l'âge (âge minimal 2 ans et demi) ou du poids (poids minimal : 10 kg)

10. Intérêt de l'examen

L'intestin grêle d'un enfant est à peine moins long que celui d'un adulte : 4,5 mètres à 5 ans, 5 mètres à 10 ans, 5,75 mètres chez l'adulte [5] et c'est le segment intestinal le plus difficile d'accès par voie endoscopique. Il n'est que partiellement exploré par l'entéroscopie poussée ou l'iléoscopie et l'entéroscopie à double ballon n'a actuellement chez l'enfant qu'une place limitée. Les autres méthodes d'exploration sont le transit baryté du grêle (TBG), l'échographie avec doppler, le scanner ou l'IRM et pour les hémorragies digestives la scintigraphie et l'angiographie.

Dans une méta-analyse portant sur 14 études concernant l'exploration des hémorragies digestives de l'adulte, la VCE a un rendement diagnostique de 63 % versus 28 % pour l'entéroscopie poussée ; 67 % contre 8 % pour le TBG, 72 % versus 56 % pour l'angiographie, 74 % versus 72 % pour l'entéroscopie per opératoire. L'entéroscopie à double ballon a une performance diagnostique de 78,9 % dans les hémorragies digestives, mais il n'y a pas de large série comparant les 2 méthodes. Pour l'exploration des hémorragies digestives de l'adulte, la VCE a donc toujours un rendement supérieur à celui des autres techniques : 55 à 81 % [6]. Si l'on applique un jugement de pertinence clinique à l'ensemble des lésions détectées par VCE (probabilité que la lésion observée explique le saignement) le taux de diagnostic est bien sûr inférieur et se rapproche de celui de l'entéroscopie au niveau jéjunal [7]). Le rendement diagnostique est meilleur si la VCE est faite précocement après le saignement dans les 15 jours maximum. Les autres examens disponibles : TBG, scanner, echo-doppler, scintigraphie au technétium, et angiographie mésentérique ont tous un faible rendement diagnostique au maximum 5 à 8 %.

Dans le diagnostic de l'extension des lésions de Crohn de l'enfant, le transit du grêle a une sensibilité de 57 % comparée à la VCE (100%) [8]. Dans une méta-analyse [6] El Matary retient une performance diagnostique de 63 % pour la VCE comparée à 23 % pour le TBG, de 61 % pour la VCE versus 46 % pour l'iléo-coloscopie. Au cours de l'évolution d'une maladie de Crohn elle trouve son intérêt dans les pouchites réfractaires et les rechutes après iléocoléctomie droite à la recherche de lésions proximales. Elle permet la reclassification de colites inflammatoires classées initialement comme colites ulcéreuses ou indéterminées [9].

Évaluation des polyposes : La VCE a un pouvoir de dépistage intéressant dans la maladie de Peutz-Jeghers. La surveillance peut être réalisée tous les 2 ans à partir de l'âge de 10 ans. Dans le cas des polyposes adénomateuses familiales l'endoscopie à vision latérale reste indispensable pour la recherche des lésions de l'ampoule de Vater. Pour le diagnostic de maladie coeliaque (MC) l'étude histologique reste le gold standard. Alors que la VCE est réalisée pour une autre indication, l'aspect de la muqueuse en mosaïque, la présence de fissures, ou de villosités effacées seront évocateurs de MC. La VCE peut avoir chez le coeliaque un intérêt pour le suivi à long terme si on redoute la survenue d'un lymphome.

La VCE n'a pas d'indication dans l'évaluation des douleurs abdominales récurrentes.

11. Conclusions

La VCE est une méthode d'investigation simple et complète de l'intestin grêle. Ses indications essentielles sont les hémorragies digestives à bilan endoscopique négatif et le bilan complémentaire des maladies inflammatoires intestinales.

Les perfectionnements techniques permettront bientôt de réaliser l'exploration de l'œsophage et du côlon en pédiatrie. La possibilité d'orienter la capsule, de réaliser des biopsies ou des gestes à visée thérapeutique est aussi envisagée.

Références

1. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405:417.
2. Gong F, Swain P, Mills. Wireless endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;51:725-9.
3. Saurin JC, Maunoury V, Lapalus MG, et al. International consensus in Paris 2006, on the indications and use of the endoscopic videocapsule test. Report of the SFED capsule commission. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:798-805.
4. Moy L, Levine J. Wireless capsule endoscopy in the pediatric age group: experience and complications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:516-20.
5. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestine length: a factor essential for gut adaptation. *Gut* 1991;32:1321-3.
6. El-Matary W. Wireless capsule endoscopy: indications, limitations, and future challenges. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:4-12.
7. Lapalus MG. Saignements digestifs occultes : intérêt de la vidéo-capsule. *Acta Endoscopica* 2005;35:303-9.
8. Thomson M, Frisscher-Ravens A, Mylonaki M, et al. Wireless Capsule Endoscopy in children: a study to assess diagnostic yield in small bowel disease in paediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:192-7.
9. Cohen SA, Gralnek IM, Ephrath H. Capsule endoscopy may reclassify pediatric inflammatory bowel disease: a historical analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:31-6.

REPRODUCTION INTERDITE



Prise en charge endoscopique des affections biliopancréatiques de l'enfant

Endoscopic management of biliary and pancreatic diseases in children

K. Barange^{1*}, E. Mas², N. Railhac³, C. Bregeon³, C. Barrue¹, P. Broue², A. Breton², J.-P. Vinel¹, J.-P. Olives²

¹Fédération digestive adulte, Place Baylac, 31059 Toulouse cedex 09, France

²Unité de gastroentérologie, hépatologie, nutrition et diabétologie, Hôpital des enfants, Place Baylac, 31059 Toulouse cedex 09, France

³Fédération d'anesthésie, Hôpital Universitaire Purpan, Place Baylac, 31059 Toulouse cedex 09, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Affections biliopancréatiques, Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

Le rôle thérapeutique de la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est désormais validé pour le traitement des affections biliopancréatiques de l'adulte. Alors que la CPRE était surtout utilisée à des fins diagnostiques jusque dans les années 80, le développement des techniques non invasives d'imagerie, a conduit à se focaliser sur un objectif thérapeutique en remplacement ou en complément de la chirurgie. Chez l'enfant, la CPRE a connu un développement similaire mais avec une décennie de retard lié à des contraintes techniques et

notamment le diamètre des endoscopes. D'abord réservée aux enfants les plus âgés dans un but diagnostique, cette technique est désormais utilisée dans un but thérapeutique, y compris chez de très jeunes enfants.

Le but de cet article est de faire le point sur les modalités et les indications du traitement endoscopique des affections biliopancréatiques de l'enfant à la lumière des données de la littérature (Tableau I) et de l'expérience de notre centre.

Tableau I
Grandes séries pédiatriques publiées.

Séries	Nombre enfants	Âge	Anesthésie générale	Thérapeutique (%)	Succès (%)	Complications
Keil et al. 2000 [5]	59	5 sem-18 ans	51/12 ans	61	94	5/59
Poddar et al. 2001 [10]	72	11 mois-14 ans	0/72	26	97	6/72
Pfau et al. 2002 [3]	43	1 an-18 ans	60,4 %	45	94,3	7 %
Varadarajulu et al. 2004 [4]	116	1 mois-17 ans	100 %	67	97,5	3,4 %
Cheng et al. 2005 [2]	245	2 mois-17 ans	57 %	71	97,9	9,4 %
Rocca et al. 2005 [6]	38	4 sem-17 ans	100 %	79	95,7	6 %

* Auteur correspondant.
e-mail : barange.k@chu-toulouse.fr

1. Prérequis à la réalisation de la CPRE chez l'enfant

1.1. Expérience de l'opérateur

Chez l'enfant, les indications de traitement par CPRE des affections biliopancréatiques sont plus rares que chez l'adulte. En conséquence, seuls les centres de gastroentérologie pédiatrique ayant un volume d'activité important peuvent maintenir une activité de CPRE suffisante pour garantir une expérience satisfaisante des opérateurs. Plusieurs articles montrent que le succès technique et les pancréatites postopératoires sont, en analyse multivariée, liés à l'expérience de l'opérateur [1].

Dans ce contexte, l'attitude actuellement la plus répandue en France, consiste en un partenariat entre les unités d'endoscopie adulte et enfant, les CPRE étant réalisées par un endoscopiste d'adulte en collaboration avec un gastroentérologue pédiatrique. Cette collaboration adulte-enfant passe par une concertation médico-chirurgicale préalable à tout geste endoscopique afin de bien prendre en compte les spécificités de la pathologie pédiatrique. C'est ce type de prise en charge que nous avons développé dans notre centre.

1.2. Expérience de l'anesthésiste

Dans les séries européennes et en France, l'anesthésie générale est presque exclusivement utilisée chez l'adulte, alors que dans la littérature, la majorité des CPRE est réalisée sous sédation consciente. Chez l'enfant, l'anesthésie générale est utilisée dans 37 à 88 % des cas selon les séries publiées. La limite supérieure d'âge imposant une anesthésie générale varie de sept à quinze ans selon les auteurs [2-4]. Néanmoins, Keil et al. rapportent des échecs techniques chez l'adolescent liés à une mauvaise sédation [5].

Dans notre centre, toutes les CPRE sont réalisées sous anesthésie générale chez l'adulte avec selon les indications une intubation endotrachéale associée. Les enfants bénéficient dans tous les cas d'une anesthésie générale avec intubation endotrachéale. Cette attitude diminue le risque respiratoire lié d'une part à la compression trachéale par l'endoscope et d'autre part à l'inhalation lors du drainage de cavité kystique pancréatique par kystogastrotomie, chez des enfants installés dans tous les cas en décubitus dorsal. Ce type de prise en charge nécessite la présence d'anesthésistes et d'infirmières anesthésistes ayant l'expérience de la sédation des jeunes enfants et disposant du matériel adapté à la taille de l'enfant à soigner. Un partenariat entre les praticiens intervenant dans les unités d'endoscopie adulte et enfant est indispensable afin de prendre en compte les spécificités liées à l'enfant.

2. Contingences techniques

2.1. Réglage de l'insufflation et du bistouri

Avant le début de la procédure, il importe de régler la pompe d'insufflation du processeur de l'endoscope sur « low » chez un enfant de moins de 10 ans en raison du faible volume du tube digestif haut, au risque, dans le cas contraire, de provoquer une distension gastrique importante pouvant d'une part gêner le placement de l'endoscope dans le duodénum et d'autre part perturber la ventilation du patient par surpression sous diaphragmatique.

La technique d'Endocoupe® alternant de façon automatique coupe et coagulation est préférentiellement choisie pour la réalisation de la sphinctérotomie ou de la kystogastrotomie. Les paramètres de réglage sont les mêmes que pour une procédure chez l'adulte : coupe à 120 watts niveau 2 ou 3, coagulation à 60 watts niveau « douce ».

2.2. Choix de l'endoscope

Dans la littérature, les duodénoscopes conventionnels « de type adulte » de 11 mm de diamètre avec un canal opérateur de 3,2 mm sont classiquement utilisés chez l'enfant de plus d'un an. Cheng et al. [2] et Varadarajulu et al. [4] l'ont utilisé dans 93,9 % de leurs procédures. Ce diamètre de canal opérateur ne permet pas l'utilisation d'accessoires de 10 French et notamment les prothèses de drainage (1 French ou Fr = 0,33 mm). Avant l'âge d'un an, outre le risque de compression trachéale, les endoscopes adultes peuvent exposer à des difficultés de franchissement du pyllore ou d'orientation liées à la longueur limitée de la partie béquillable dans la lumière duodénale. Dans cette situation un endoscope Olympus® de type PJF de 7,5 mm de diamètre avec un canal opérateur de 2 mm peut être utilisé. Plus récemment, Kato et al., ont développé un vidéoduodénoscope de 8 mm de diamètre avec un canal opérateur de 2 mm (PJF 240 Olympus®) avec des performances techniques similaires au PJF 7,5. L'utilisation de duodénoscopes conventionnels « adulte » thérapeutiques de 11 mm de diamètre avec un canal opérateur de 3,8 mm est moins fréquente et seulement chez les enfants de plus de 10 ans pour Varadarajulu et al. [4] et de plus de 15 ans pour Pfau et al. [3], d'une part en raison de sa moins bonne manœuvrabilité et d'autre part du faible nombre d'indications de prothèse de 10Fr dans cette situation. Ces considérations techniques imposent l'acquisition d'endoscopes dont le champ d'utilisation est exclusivement limité à ces situations spécifiques qui sont peu nombreuses d'où un risque de sous utilisation du matériel y compris pour un centre référent.

Dans notre centre, nous ne disposons pas de matériel spécifique à visée pédiatrique. Nous utilisons un duodénoscope thérapeutique « adulte » de type Pentax ED3480TK® à partir de 24 mois et au-delà. Avant cet âge nous utilisons un appareil de prêt ou de location de type PJF Olympus®.

2.3. Choix des accessoires

Aucun accessoire n'est actuellement disponible de façon spécifique pour l'endoscopie pédiatrique interventionnelle. Néanmoins, il existe aujourd'hui une large gamme d'accessoires de tailles variées, de surcroît à usage unique, pouvant être utilisés sans difficulté pour la CPRE chez l'enfant y compris lors du recours à un endoscope de petit diamètre.

3. Indications de l'endoscopie biliopancréatique

Les indications du cathétérisme chez l'enfant sont globalement similaires à celles de l'adulte : traitement de la lithiase cholédocienne, des pancréatites récurrentes, héréditaires avec ou sans malformation canalaire, drainage des pseudokystes, traitement des ruptures canalaire biliaire ou pancréatique et plus rarement des compressions canalaire tumorales. À l'inverse, le diagnostic d'atrésie des voies biliaires dans les cholestases néonatales constitue une indication spécifique à l'enfant. La CPRE est le seul examen qui permet d'opacifier les voies biliaires pour préciser leur existence ou non puisque l'imagerie est non informative dans ce cas.

Varadarajulu et al. [4] rapportent un taux de succès de 97,5 % chez l'enfant contre 98 % chez l'adulte. Pfau et al. ne signalent pas de différence de succès entre enfants (23/25) et adolescents (27/28) [3]. Dans une série de sept enfants de moins de 12 mois et quatre de moins de 18 mois, Rocca et al. rapportent un seul échec de procédure [6].

Dans notre expérience, le PJF Olympus® a été utilisé chez un enfant de 3 mois dans un but diagnostique, et chez une enfant

de 6 mois pour extraction de calcul. Cette dernière procédure a échoué par impossibilité d'entrer dans la papille. Une CPRE à visée diagnostique a été réalisée avec succès à l'aide d'un duodéno-scopie Pentax ED3480TK® thérapeutique adulte chez 7 enfants âgés de 2 à 15 ans. Nous avons procédé à une sphinctérotomie avec extraction de calculs avec le même type d'appareil chez 7 enfants âgés de 2 à 16 ans. Une kystogastrostomie pancréatique avec prothèses de 7 à 10Fr a été réalisée 5 fois chez 4 enfants âgés de 4 à 14 ans [7]. Une prothèse biliaire de 10 Fr a été placée chez une fillette de 11 ans en raison d'un ictère obstructif par compression extrinsèque secondaire à une tumeur neuroendocrine du pancréas céphalique. Une prothèse du même type a été posée chez une adolescente de 17 ans pour obstruer une fistule biliaire à haut débit dans les suites d'une cholécystectomie difficile dans les suites d'un violent polytraumatisme. Une prothèse de 7 Fr a été placée dans le canal pancréatique pour le traitement d'une rupture canalaire traumatique chez un garçon de 14 ans, avec le même type d'endoscope adulte.

4. Morbidité de l'endoscopie biliopancréatique

Le risque de complications incluant pancréatite aiguë, hémorragie et perforation n'est pas bien établi dans la population pédiatrique en raison du faible effectif de patients dans les séries publiées. Le risque principal est la pancréatite post-CPRE évalué à 9,7 % pour Cheng et al. [2] et 5,7 % pour Pfau et al. [3]. Le taux de saignement post-sphinctérotomie est nul chez l'enfant alors qu'il atteint 0,8 à 2 % chez l'adulte [8]. De même aucun cas de perforation lié au geste n'est rapporté dans les séries pédiatriques récentes. Les complications infectieuses (bactériémie ou cholangite) sont rarement rapportées et sont probablement du même ordre que chez l'adulte (moins de 1 %) [9]. Dans notre expérience, la seule complication liée à la procédure a été une pancréatite aiguë au décours d'une sphinctérotomie avec extraction de calculs chez une enfant de 5 ans. L'épisode a été résolutif après 3 jours de traitement symptomatique.

5. Conclusion

Le traitement endoscopique des affections biliopancréatiques est possible chez l'enfant par une équipe multidisciplinaire

expérimentée nécessitant le plus souvent une collaboration entre gastroentérologues d'adultes et pédiatriques. Le recours à un endoscope spécifique s'impose avant l'âge de 24 mois, alors qu'au-delà un équipement standard « adulte » peut être utilisé. La morbidité reste faible et probablement voisine de celle observée chez l'adulte. Cette technique occupe désormais chez l'enfant la même place que chez l'adulte dans le choix des possibilités thérapeutiques biliopancréatiques en complément ou comme alternative à la chirurgie et à la radiologie interventionnelle.

Références

1. Cheng CL, Sherman S, Watkins JL, et al. Risks factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:139-47.
2. Cheng CL, Fogel EL, Sherman S, et al. Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children: a large series report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:445-53.
3. Pfau PR, Chelimsky GG, Kinnard MF, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:619-23.
4. Varadarajulu S, Wilcox CM, Hawes RH et al. Technical outcomes and complications of ERCP in children. *Gastrointest Endosc* 2004;60:367-71.
5. Keil R, Snajdauf J, Stuj J, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants and children. *Indian J Gastroenterol* 2000;19:175-7.
6. Rocca R, Castellino F, Daperno M, et al. Therapeutic ERCP in paediatric patients. *Dig Liver Dis* 2005;37:357-62.
7. Mas E, Barange K, Breton A, et al. Endoscopic cystostomy for posttraumatic pseudocyst in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:121-4.
8. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2003;57:633-8.
9. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S273-82.
10. Poddar U, Thapa BR, Bhasin DK, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of pancreaticobiliary disorders in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:927-31.

La gastrostomie percutanée endoscopique chez l'enfant

Percutaneous endoscopic gastrostomy in children

L. Michaud*

Unité de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition, Centre de référence des affections congénitales et malformatives de l'œsophage, Pôle enfant, Hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU Lille, 59037 Lille cedex, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Gastrostomie per cutanée

Depuis sa description *princeps* en 1980 par Gauderer et Ponsky, la gastrostomie percutanée endoscopique a pris un essor considérable, et est devenue la voie d'abord de référence pour l'alimentation entérale de longue durée en pédiatre [1]. La mise en place d'une gastrostomie, par voie percutanée endoscopique, radiologique ou chirurgicale, peut en effet être proposée lorsque la nutrition entérale doit être prolongée plus de 2 mois. Les méthodes radiologique ou chirurgicale sont surtout utilisées lorsque la gastrostomie par voie endoscopique (GPE) n'est pas possible ou est contre-indiquée.

1. Indications

Chez l'enfant, la GPE est le plus souvent mise en place dans un but nutritionnel, et les indications de la GPE sont identiques à celles de la nutrition entérale prolongée. Il s'agit de patients ayant des troubles de la déglutition d'origine haute (en particulier chez l'enfant polyhandicapé), ou une augmentation de leurs besoins énergétiques qui ne peut être couverte par l'alimentation orale et/ou des insuffisances d'apports caloriques (dysplasie bronchopulmonaires, mucoviscidose, insuffisance rénale.). Beaucoup plus rarement, la GPE peut être mise en place dans le but d'une décompression gastrique lorsqu'une aspiration ou un drainage prolongé des sécrétions gastriques est nécessaire en raison d'un syndrome occlusif ou sub-occlusif chronique, plus rarement d'aérophagie pathologique sévère [2]. Enfin, même si cela constitue exceptionnellement l'indication principale, la GPE peut être utile pour l'administration de médicaments ou de traitements mal acceptés par voie orale, d'administration fréquente ou continue comme dans certaines maladies héréditaires du métabolisme [3].

2. Contre-indications

Les contre-indications à la réalisation d'une GPE sont exceptionnelles: absence de transillumination per-endoscopique (par exemple en cas d'hépatomégalie importante ou d'ascite) traduisant l'impossibilité d'appliquer l'estomac contre la paroi abdominale, trouble sévère de la coagulation, œsophagite caustique ou chirurgie œsophagienne récentes, sténose œsophagienne serrée, hypertension portale [4]. Le risque consécutif à la pose

d'une GPE chez un enfant suivi pour une hypertension portale est le développement de varices péri-stomiales pouvant être à l'origine d'hémorragies importantes et récidivantes autour de la stomie et/ou de difficulté de dissection et d'hémostase lors de la chirurgie de transplantation.

3. Techniques

La mise en place d'une GPE justifie, comme pour toute endoscopie interventionnelle, d'informer l'enfant (s'il est en âge de comprendre) et ses parents des modalités de mise en place, des inconvénients et des avantages attendus de la technique, et des complications précoces ou tardives liées à la présence de la sonde ou du bouton de gastrostomie.

La mise en place de la GPE est réalisée au bloc opératoire, sous anesthésie générale, en veillant à respecter des règles d'asepsie chirurgicale. Une antibiothérapie peropératoire préventive est réalisée systématiquement, permettant de diminuer le taux de complications infectieuses.

Plusieurs techniques de pose et plusieurs modèles de sondes de GPE sont disponibles : les sondes de 9 à 16 French (3 à 5 mm) sont adaptées à l'enfant.

4. Difficultés techniques

Sous réserve de l'utilisation d'un matériel adapté au poids de l'enfant, la réalisation d'une GPE ne pose pas de problème spécifique à l'âge pédiatrique et une sonde de GPE peut être posée sans difficulté technique particulière chez un nourrisson d'un poids de 2 kg dans notre expérience personnelle.

Certaines difficultés peuvent cependant être observées lors de la pose de la GPE dans les circonstances suivantes :

- déformation thoracique et/ou scoliose, observée le plus souvent chez l'enfant atteint d'une affection neuro-musculaire, qui peut être source de difficultés techniques, voire d'impossibilité de mise en place de la GPE en raison de l'absence de transillumination satisfaisante. Il est alors nécessaire de réaliser, au cours du même temps anesthésique, une gastrostomie chirurgicale ;
- antécédent de chirurgie digestive, en particulier de chirurgie du reflux gastro-œsophagien, qui n'est pas une contre-indication à la mise en place d'une GPE, mais peut être source de difficultés techniques, en particulier au retrait endoscopique de la collerette de la sonde si celle-ci n'est pas exsufflable ;

* Auteur correspondant.
e-mail : l-michaud@chru-lille.fr

– antécédent de dérivation ventriculo-péritonéale, qui ne constitue pas non plus une contre-indication. Il peut être néanmoins nécessaire de déplacer la sonde intra-péritonéale au cours du même temps opératoire à l'aide d'une courte incision abdominale quand son trajet gêne la ponction de l'estomac.

5. Complications de la GPE

Les complications liées à la GPE sont, comme chez l'adulte, observées le plus souvent précocement, dans les 7 jours suivant la pose de la GPE (28 jours selon certains auteurs) mais aussi tardivement (Tableau I) [5]. Les complications peuvent être séparées en complications mineures, les plus fréquentes, telle une inflammation péristomiale ou une granulation, et en complications majeures, beaucoup plus rares : péritonite, hémopéritoine lors de la pose, fistule gastrocolique. La durée de maintien de la sonde, plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte du fait d'une dépendance souvent prolongée à la nutrition entérale, favorise l'observation de complications tardives.

Tableau I
Complications liées à la présence de la sonde ou du bouton de gastrostomie.

Précoces	Tardives
. Douleurs abdominales	. Tissu de granulation autour de la gastrostomie
. Pneumopéritoine	. Nécrose cutanée
. Iléus transitoire	. Inclusion de la collerette interne
. Infection de paroi	. Fistule gastro-colique
. Abcès	. Migration du dispositif de fixation interne
. Cellulite	. Fuites autour de la sonde
. Pneumopathie d'aspiration	. Reflux gastro-œsophagien
. Hémorragie digestive	
. Fuites autour de la gastrostomie	

6. GPE et reflux gastro-œsophagien (RGO)

Le RGO est fréquent chez l'enfant, en particulier au cours des affections pour lesquelles la mise en place d'une GPE peut être nécessaire (mucoviscidose, enfant polyhandicapé, dysplasie broncho-pulmonaire...). Si le lien entre la mise en place d'une GPE et l'apparition ou l'aggravation d'un RGO reste controversé, la plupart des équipes considèrent que la préexistence d'un RGO n'est pas une contre-indication à la mise en place d'une GPE. Plusieurs études ont en effet montré que le RGO n'était pas aggravé par la GPE. Le mode de nutrition semble par contre jouer un rôle important : une nutrition entérale à débit continu est moins souvent responsable d'épisodes de RGO qu'une nutrition entérale par bolus.

7. Boutons de gastrostomie

Quel que soit le type de la sonde utilisée pour la GPE, celle-ci peut être remplacée par un bouton de gastrostomie ou une sonde de gastrostomie à ballonnet, après un délai d'au moins 2 mois après la pose de la GPE, afin de permettre la constitution d'adhérences entre l'estomac et la paroi abdominale antérieure.

La majorité des boutons utilisés disposent d'un ballonnet gonflable à leur extrémité intra-gastrique comme dispositif interne de contention, alors que d'autres, actuellement plus rarement utilisés, possèdent un dispositif plus rigide en forme de dôme.

Les boutons de gastrostomie reposent à plat sur l'abdomen et ont un intérêt pratique et esthétique : discrétion, port plus facile de vêtements, absence de gêne par rapport à une sonde de gastrostomie qui fait saillie au niveau de la paroi abdominale, moindre risque d'arrachement par un enfant non ou peu accessible au raisonnement. Leur principal inconvénient est une durée de vie limitée (6 mois en moyenne) et la nécessité en cas d'expulsion du ballonnet de réappareiller l'orifice de stomie rapidement en raison du risque de fermeture spontanée de la gastrostomie. En effet, un orifice de gastrostomie non appareillé peut se fermer rapidement en quelques heures. Les parents ont habituellement une sonde ou un bouton de rechange à leur domicile, afin de réaliser ou de faire réaliser le remplacement. Dans tous les cas, si ce changement ne peut être réalisé immédiatement, il est indispensable de cathétériser la stomie avec soit l'ancien matériel, soit avec une sonde même de petit calibre afin d'éviter la fermeture de cette stomie.

La mise en place d'une gastrostomie per-endoscopique est devenue une technique courante chez l'enfant, qui a permis le développement de la nutrition entérale en pédiatrie. À côté du bénéfice nutritionnel observé dans toutes les séries pédiatriques publiées, un des grands avantages de la GPE chez l'enfant est l'amélioration de la qualité de vie du patient et de sa famille, même si cet aspect a été encore peu étudié avec précision à ce jour.

Références

1. Gauderer MWL. Percutaneous endoscopic gastrostomy: a 10-year experience in 220 children. *J Pediatr Surg* 1991;26:288-94.
2. Michaud L, Guimber D, Carpentier B, et al. Gastrostomy as a decompression technique in children with chronic gastrointestinal obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:82-5.
3. Pélissier-Delour L, Michaud L, M. Pourrat M, et al. Erreurs dans l'administration des médicaments par les dispositifs des gastrostomies : étude chez 109 enfants. *Arch Pédiatr* 2007;14:1043-7.
4. Duché M, Habès D, Lababidi A, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy for continuous feeding in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:42-5.
5. Segal D, Michaud L, Guimber D, et al. Late onset complications of percutaneous endoscopic gastrostomy in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:495-500.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Jumeaux, Devenir, Prématurité

Devenir des enfants issus de grossesse gémellaire

Outcome of twins children

T. Debillon*, C. Casper

Service de néonatalogie, Hôpital Couple Enfants, CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 9

Le devenir des enfants nés jumeaux est intéressant à analyser pour plusieurs raisons. D'abord, les pathologies secondaires à celles présentées en période périnatale doivent être connues des pédiatres afin d'orienter le suivi de ces enfants. À la naissance, les nouveau-nés sont exposés à des complications liées à leur naissance prématurée ou liées à des pathologies spécifiques de la grossesse gémellaire comme le syndrome transfuseur-transfusé. Ensuite, l'analyse des maladies survenues sur ce terrain particulier de la gémellité permet d'avancer des mécanismes physiopathologiques pour les expliquer. La placentation singulière des jumeaux, avec surtout le risque de grossesse monochoriale, amène le clinicien à s'interroger sur le rôle du placenta dans la survenue de ces complications. Une littérature abondante et régulière concerne les perturbations de l'hémodynamique fœtale, en particulier de la circulation cérébrale, chez les fœtus jumeaux. Enfin, l'analyse du devenir des jumeaux est pertinente pour discerner l'influence des facteurs génétiques et/ou environnementaux dans la survenue d'un certain nombre de pathologies générales telles que le diabète, l'hypertension artérielle ou même certaines maladies psychiatriques. En contrôlant les facteurs environnementaux a priori similaires chez les jumeaux, la comparaison du devenir de jumeaux dizygotes, de patrimoine génétique différent, aux jumeaux monozygotes de même patrimoine génétique, peut contribuer à dégager les facteurs impliqués pour la survenue de ces pathologies.

1. Devenir des jumeaux : quelles particularités ?

Les enfants issus de grossesse gémellaire sont à risque de présenter des complications durant leur développement. Les jumeaux ont un poids de naissance plus faible que les singletons. Ce plus petit poids de naissance ne signifie pas obligatoirement qu'il y a un retard de croissance intra-utérin pathologique. En effet, le pédiatre doit savoir que la courbe de croissance intra-utérine est différente de celle du singleton à partir de 28 semaines d'aménorrhée (SA) [1]. Après la naissance, la croissance du nourrisson puis de l'enfant méritera une surveillance régulière. Par ailleurs, environ 50 % des jumeaux naissent prématurément et 8 % sont de grands prématurés, nés avant 32 SA [2]. L'âge gestationnel moyen de naissance pour

les jumeaux se situe autour de la 35^e semaine d'aménorrhée [3]. En l'absence de pathologie surajoutée liée à la gémellité, ces prématurés n'ont pas un pronostic plus défavorable que les singletons du même âge gestationnel. En revanche, leur forte représentation au sein de la population des jumeaux implique, pour ces enfants, un pronostic global plus défavorable avec une morbidité neurologique et respiratoire accrue. Selon plusieurs registres de *Cerebral Palsy*, établis en Grande-Bretagne ou en Australie, la prévalence de l'infirmité motrice cérébrale (IMC), tout âge gestationnel confondu, serait de 9,7 pour 1000 survivants chez les jumeaux contre 1,9 chez les singletons [3]. Ce résultat est à connaître des pédiatres, afin que le suivi des jumeaux soit particulièrement orienté vers le dépistage de cette complication. Cette IMC n'a pas de spécificité particulière, étant liée à des pathologies cérébrales très diverses, variées selon l'âge de survenue de l'anoxo-ischémie cérébrale : infarctus de la substance blanche, hydrocéphalie, encéphalopathie multikystique, atrophie corticale, hétérotopie périventriculaire [4]. La morbidité neurologique est également représentée par une forte proportion de troubles cognitifs et/ou comportementaux chez les jumeaux [5]. Afin de repérer ces séquelles, le suivi des jumeaux doit se prolonger jusqu'à l'âge scolaire.

La morbidité neurologique est accrue chez le jumeau survivant après mort fœtale in utero du co-jumeau. Ceci peut s'expliquer par de graves perturbations de l'hémodynamique fœtale subies à des degrés divers chez les deux fœtus et probablement favorisées par le caractère monozygote et monochorial de la grossesse. Ainsi, si on compare la prévalence de l'IMC du jumeau survivant, chez les enfants de même sexe (comportant des mono et dizygotes) aux enfants de sexes différents (obligatoirement dizygotes), il existe une différence : prévalence de 101,5 pour 1000 survivants chez les mêmes sexes vs 82,2 chez les sexes différents [3]. Ceci atteste de l'importance du facteur « monochorial ou monozygote ». L'IMC est plus fréquent chez le jumeau survivant même si le décès survient en période néonatale et non foetale [3]. Ainsi, les perturbations hémodynamiques fœtales liées à une placentation monochoriale auraient différents retentissements sur le couple de jumeau : augmentation du risque de mortalité in utero ou de la mortalité néonatale pour l'un des deux et sur-morbidité neurologique chez le survivant dans les deux cas. L'importance du caractère monochorial de la placentation pour le devenir des jumeaux est ainsi démontrée justifiant de s'intéresser encore actuellement à la physiologie placentaire.

* Auteur correspondant.
e-mail : TDebillon@chu-grenoble.fr

2. L'importance des études de jumeaux : quelle est l'influence de l'environnement et de l'hérédité ?

Les jumeaux constituent des paires appariées avec contrôle de nombreux facteurs confondants (nutrition maternelle, environnement intra-utérin, durée de la vie intra-utérine, environnement postnatal etc.). Le rôle de l'hérédité dans une pathologie survenant en période néonatale comme la dysplasie broncho-pulmonaire, a ainsi été suggéré dans une population de jumeaux prématurés de moins de 30 SA [6]. Les études de jumeaux contribuent également largement à étudier d'autres pathologies, survenant à l'âge adulte.

En effet, l'hypothèse de Barker et Osmond stipule que de nombreuses maladies acquises du grand enfant ou de l'adulte (pathologies cardiovasculaires, hypertension artérielle, diabète non-insulino-dépendant sous la dénomination générale de syndrome métabolique) sont programmées dès la vie fœtale [7]. Pour tester cette hypothèse, les études de jumeaux présentent essentiellement deux avantages. Dans un premier temps, les jumeaux subissent toujours une restriction de croissance fœtale par rapport à des singletons issus de grossesses normales. Il est donc intéressant d'étudier si les jumeaux présentent le même risque de syndrome métabolique à l'âge adulte que les singletons de faible poids de naissance. Dans un deuxième temps, l'hypothèse peut être testée par l'étude du devenir à l'âge adulte de jumeaux monozygotes et hétérozygotes avec discordance de poids à la naissance [8]. En effet, les jumeaux monozygotes, élevés dans le même milieu, possèdent le même patrimoine génétique, subissent les mêmes influences extérieures et n'ont qu'une discordance de poids de naissance. Les jumeaux hétérozygotes, élevés ensemble, ont un patrimoine génétique différent mais sont soumis aux mêmes influences. En étudiant ces deux types de couples, on peut espérer départager l'influence de l'environnement et celle de l'hérédité dans le devenir à l'âge adulte. Les données sur les pathologies à l'âge adulte (tension artérielle, diabète type 2, obésité) des jumeaux ne semblent pas, actuellement, confirmer l'hypothèse de Barker et Osmond. D'autres domaines ont aussi été abordés grâce aux registres de jumeaux : la survenue de cancers sporadiques, l'autisme, les troubles de type déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH) et diverses pathologies psychiatriques [8]. Il existe plus de 50 registres de jumeaux (suédois, australien, américain, danois) [9]. Il y a cependant des problèmes méthodologiques : le faible nombre d'enfants inclus, l'origine de la restriction de croissance en cas de

gémellité pouvant être différente par rapport à une population de singletons avec une restriction de croissance. Le suivi de cohortes de jumeaux mono et hétérozygotes reste d'actualité et intéresse toujours beaucoup la communauté scientifique [10].

3. Conclusion

Le suivi des jumeaux intéresse différents professionnels : d'abord les acteurs de la périnatalité, souvent impliqués dans la surveillance anténatale et dans la prise en charge post-natale puisque la prématurité est souvent présente, ensuite les pédiatres qui seront amenés à repérer des pathologies séquellaires des événements périnataux. Enfin, les médecins de santé publique et les épidémiologistes sont également concernés par les études de suivi puisque les jumeaux constituent un « modèle » permettant d'approcher l'influence de l'environnement et de la génétique.

Références

1. Blickstein. Normal and abnormal growth of multiples. *Semin Neonatol* 2002;7:177-85.
2. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rate of preterm birth and low birthweight, an international study. *Am J Publ Health* 2002;109:718-20.
3. Pharoah POD. Neurological outcome in twins. *Semin Neonatol* 2002;7:223-30.
4. Fitzsimmons BP, Bebbington MW, Fluker MR. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1162-7.
5. Rand L, Eddleman KA, Stone J. Long term outcomes in multiple gestations. *Clin Perinatol* 2005;32:495-513.
6. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the National Institutes of Health. *Pediatrics* 2008;122:479-85.
7. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1:1077-81.
8. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
9. Leon DA. The foetal origins of adult disease: interpreting the evidence from twin studies. *Twin Res* 2002;4:308-9.
10. Carlin JB, Gurrin LC, Sterne JAC, et al. Regression models for twin studies: a critical review. *Int J Epidemiol* 2005;34:1089-99.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Mort subite, Mort inattendue, Jumeau, Nourrisson

Mort inattendue d'un jumeau : conduite à tenir

Sudden infant death in a twin: care and investigations

E. Briand-Huchet

AP-HP, hôpital Antoine-Béclère, centre de référence MSN, service de pédiatrie et réanimation néonatales, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

La mort inattendue d'un jumeau est un événement dramatique, brutal, particulièrement lourd et angoissant : une prise en charge médicale et un accompagnement psychologique spécifiques sont nécessaires pour les parents, le jumeau, et les éventuels enfants aînés.

Le terme « **Mort inattendue du nourrisson** » (MIN) désigne tout « décès survenant brutalement chez un nourrisson alors que rien, dans ses antécédents connus, ne pouvait le laisser prévoir » [1]. Cette circonstance correspond en France à environ 600 décès par an [2]. Les MIN regroupent différentes catégories de décès, dont la mort subite du nourrisson » (MSN) soit 247 cas en 2005, dont le diagnostic est réservé, selon la définition internationale (*Sudden infant death syndrome*, SIDS), au décès inattendu d'un enfant de moins d'un an pour lequel aucune cause ne peut être retenue, malgré un bilan post-mortem approfondi, incluant une étude précise des circonstances et une autopsie complète. Les autres MIN correspondent aux décès de « causes inconnues ou non précisées », et aux morts de « causes externes », comprenant les « accidents » (détaillés en accidents de transport, chutes, intoxications), les « homicides », et les « événements dont l'intention n'est pas déterminée ».

La MIN apparaît souvent comme un événement multifactoriel, ce raisonnement permettant de rendre compte d'une majorité de situations. On décrit ainsi schématiquement le cumul variable de facteurs de maturation (celle des régulations cardiaque, respiratoire, du sommeil, de l'immunité), de facteurs déclenchants (pathologies pédiatriques diverses) et de facteurs d'environnement (couchage, tabac, température...), dont le rôle est majeur pour la prévention.

Malgré des avancées sur les principes de prise en charge, la situation reste très préoccupante, car les structures hospitalières désignées « centre de référence MSN » en 1986 par la DGS, n'ont toujours pas été ré-actualisées en « centre de référence MIN », avec des missions et des moyens adaptés. Or, les MIN non ou mal explorées restent encore considérées comme inexplicables, ce qui est source d'erreurs de classification, de difficultés pour les parents à trouver des points d'appui dans leur deuil, et pour les médecins à évaluer le risque de récurrence intra-familiale.

2. Le risque de MIN est-il plus important pour un jumeau que pour un enfant unique ?

Les études sur la gémellité mettent en évidence une fréquence accrue de prématurité et d'hypotrophie par rapport aux enfants uniques, expliquant en partie la majoration de la morbidité et de la mortalité des jumeaux. Pour le risque de MSN, les études internationales montrent une augmentation du risque chez les jumeaux, avec un risque relatif autour de 2. Mais ces études menées sur des populations importantes de cas de décès, ou de naissances multiples, ne tiennent généralement pas compte des caractéristiques du couchage, dont l'importance statistique est pourtant établie depuis 1992 [3]. Lorsque sont pris en compte la prématurité et l'hypotrophie, le risque relatif apparaît moins nettement augmenté, autour de 1,13, ce qui est comparable au risque relatif des fratries ultérieures [4, 5].

3. Quel risque pour l'autre jumeau ?

Quelques publications relatent des cas cliniques de mort subite « simultanée » des 2 jumeaux (à moins de 24 heures d'intervalle), soulevant des questions sur l'hypothèse de facteurs génétiques, sur la possibilité d'homicides, et sur le rôle majeur des conditions de couchage souvent partagées par les deux enfants : position ventrale, co-sleeping, literie inadéquate [6]. Les autres facteurs de risque connus dans la population générale sont partagés par les jumeaux, tels que la prédominance masculine, les conditions socio-économiques défavorisées, le tabagisme ou l'usage de drogues pendant la grossesse... Les pathologies pédiatriques souvent retrouvées dans les morts inattendues peuvent également toucher les deux enfants, comme les infections respiratoires, fréquentes. Tous ces éléments expliquent l'inquiétude médicale vis-à-vis d'un risque immédiat pour l'enfant survivant, qui se surajoute à l'angoisse toujours profonde des parents brutalement confrontés à ce décès.

4. Quelle prise en charge en cas de MIN d'un jumeau ?

La conduite à tenir dans cette situation particulière, comme pour un enfant singleton, est définie par les Recommandations de la Haute Autorité de Santé publiée en 2007 [7]. Ce document propose aux professionnels concernés un protocole standardisé, harmonisé, homogène sur tout le territoire. Ses objectifs sont de

* Auteur correspondant.
e-mail : elisabeth.briand@abc.aphp.fr

réaliser un ensemble d'investigations pour déterminer la cause de chaque décès, et d'améliorer l'accueil et le suivi des familles. La prise en charge de tout cas de MIN doit donc être assurée par un centre de référence.

Sur le lieu du drame, après l'alerte du centre 15, les secours (pompiers, SAMU) effectuent une prise en charge médicalisée en urgence de l'enfant (tentative éventuelle de réanimation, examen clinique) et des parents (annonce du décès). Ils recueillent sur place tous les éléments d'information, notés sur une fiche d'intervention, puis organisent le transport (systématique sans être légalement obligatoire) du corps de l'enfant en accord avec les parents.

Lorsqu'il s'agit d'un jumeau, il est recommandé de proposer aux parents l'hospitalisation immédiate de l'autre enfant, dans un secteur où les parents peuvent rester auprès de lui, pour surveillance médicale, bilan et/ou traitement d'une pathologie débutante. Il s'agit également de se donner les moyens d'aider les parents à affronter cette situation extrêmement difficile et à limiter l'impact immédiat de la disparition de son jumeau sur le bébé survivant. Il est donc fondamental de disposer d'une unité de lieu, au minimum dans la même structure hospitalière.

Au centre de référence MIN, après un accueil immédiat et attentionné des parents, les explorations médicales à visée diagnostique sont entreprises sur le jumeau décédé. La demande d'autorisation d'autopsie est formulée par le pédiatre, en informant précisément les parents et en proposant si besoin un délai de réflexion avant signature. L'autopsie sera réalisée si possible dans les 48 heures. Les résultats des examens pratiqués sont expliqués aux parents, avec les conséquences éventuelles sur le suivi médical de la famille.

Le jumeau vivant est au centre des préoccupations. Sur le plan médical, il doit être hospitalisé pour surveillance pendant quelques jours. Dès l'arrivée, il est examiné soigneusement, et installé sous surveillance clinique et cardio-respiratoire. Le bilan, orienté par la clinique, recherche une pathologie infectieuse ou cardiaque. Ensuite, en fonction des éléments diagnostiques concernant le jumeau décédé, d'autres examens seront envisagés. Les conditions de couchage, encore trop souvent en cause (surtout position, literie et co-sleeping), seront bien sûr parfaitement respectées à l'hôpital et le sujet sera abordé, prudemment, mais très précisément avec les parents, et repris avant la sortie. Celle-ci sera envisagée avec un délai variable, après arrêt de la surveillance sous scope. Il n'y a pas d'indication de monitoring à domicile à titre préventif.

Sur le plan psychologique, il est difficile d'apprécier dans l'immédiat la souffrance de l'enfant liée à la perte de son jumeau : il se retrouve solitaire, dans un cadre inhabituel, subit divers examens, ses parents sont désemparés. Beaucoup d'attention est mobilisée pour lui par les professionnels, avec un psychologue, pour rassurer, expliquer, mettre en mot, aider les parents à s'en occuper.... Pour les parents, il est extrêmement violent d'être à la fois confrontés à la douleur de cette mort brutale, non anticipée, véritable arrachement, et à la nécessité de rester disponible, tendre, rassurant pour celui qui reste présent, vivant, et qui a besoin d'eux. Ils éprouvent, avec leurs rythmes propres, cette double nécessité contradictoire, avec parfois beaucoup d'ambivalence ou de confusion. Ils ont besoin de prendre acte de la réalité, de revoir leur bébé mort, de faire encore pour lui des gestes très symboliques (le bain, le rhabiller, organiser les obsèques...), pour lesquels les professionnels doivent être disponibles, sans esquiver ce temps au nom de la préoccupation pour l'autre enfant. Ces premiers instants d'un deuil aussi dur sont importants à respecter, en les aidant à exprimer leurs émotions, leurs sentiments, sans vouloir

les consoler par des phrases maladroites. Ils ont aussi besoin d'être aidés pour maintenir leur relation avec l'enfant vivant, malgré leur inquiétude, et parfois leurs doutes à se sentir suffisamment bons parents. La culpabilité est souvent envahissante, à la fois de ne pas avoir pu empêcher la mort de l'un et sur la souffrance qu'ils sentent inévitable chez l'autre. Ils sont comme tirillés entre la vie et la mort, avec un sentiment de solitude et d'isolement parfois très grand. La mobilisation de toute l'équipe soignante, chacun dans sa compétence, est donc indispensable [8].

5. Quand faut-il alerter l'autorité judiciaire ?

À tout moment de la prise en charge, en cas de doute sur l'origine naturelle du décès, le médecin doit alerter 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 à chaque étape. Cette décision, hormis les rares cas où un homicide serait évident d'emblée sur les lieux du drame, sera plus objectivement prise sur un faisceau d'arguments réunis au niveau du service hospitalier. Dans la situation particulière d'un jumeau, il est bien entendu primordial d'être très attentif à tout doute sur des négligences, défauts de soin, maltraitance, pour le meilleur suivi possible de l'autre enfant, avec des mesures éventuelles de protection administrative et/ou judiciaire.

6. Quelles démarches administratives ?

L'établissement du certificat de décès se fait en deux étapes en cas de MIN. Lors de la constatation du décès, un certificat de décès est transmis à l'état civil, après avoir rempli la 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 », le terme « suspect » signifiant « mort dont la cause semble relever d'une infraction ») et la partie médicale (mentionner la cause la plus probable à ce stade). À l'issue des explorations diagnostiques, un certificat médical de décès complémentaire sera transmis au CépiDc avec la cause retenue. Cette démarche sera simplifiée par la généralisation de la certification électronique à partir des hôpitaux.

Tous les frais sont à la charge du centre de référence.

7. Comment accompagner la famille à moyen et long terme ?

Les résultats médicaux concernant le jumeau décédé sont urgents dans cette situation, il est par exemple inconcevable d'attendre des mois les résultats histologiques. Dès que possible, une confrontation multidisciplinaire fera une synthèse diagnostique, les parents seront informés, et le suivi médical du jumeau survivant sera adapté et organisé, en lien avec son médecin habituel.

Sur le plan psychologique, un accompagnement prolongé est souhaitable. S'il y a des aînés, on abordera avec les parents les difficultés pour leur expliquer la situation, répondre à leurs questions, et les accompagner dans ce deuil. Une attention sera aussi portée aux grand-parents, tant ces situations peuvent générer d'incompréhension voire de ruptures familiales. Un soutien associatif pourra être précieux pour la famille, en restant vigilants quant à la qualité des associations indiquées.

L'avenir du jumeau devenu solitaire, restant le témoin permanent du manque toujours réactualisé, mobilise beaucoup d'énergie, à la

fois la sienne, avec ses propres capacités à affronter cette situation, et celle de ses parents pour reprendre confiance dans la vie et dans leur attachement pour lui.

Références

1. Tursz A, Briand-Huchet E, Revel C. De la mort subite du nourrisson à la mort inattendue du nourrisson. *Arch Pédiatr* 2007;14:417-20.
2. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Numéro thématique-Morts inattendues du nourrisson. 22 janvier 2008, n°3-4 www.invs.sante.fr/BEH.
3. Getahun D, Demissie K, Lu SE, et al. Sudden infant death syndrome among twin births: United States, 1995-1998. *J Perinatol* 2004;24:544-51.
4. Campell MJ, Hall D, Stephenson T, et al. Recurrence rates for sudden infant death syndrome (SIDS): the importance of risk stratification. *Arch Dis Child* 2008;93:936-9.
5. Platt MJ, Pharoah PO. The epidemiology of sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 2003;88:27-9.
6. Koelher SA, Ladham S, Shakir A. Simultaneous sudden infant death syndrome. A proposed definition and worldwide review of cases. *Am J Forensic Med Pathol* 2001;22:24-32.
7. Haute Autorité de Santé. « Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans) ». Recommandations professionnelles. Saint-Denis : HAS, 2007. www.has-sante.fr.
8. Pinto da Rocha A, Arderius A. La mort périnatale d'un jumeau. In : Erès, ed. *Enfances et Psy*. 2007. n°34 p. 60-7.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Jumeaux, Suivi, Consultation, Scolarisation

Spécificités de la consultation pédiatrique de jumeaux à la sortie de la maternité et après

Twins consultation specificity after discharge from the maternity and later

I. de Montgolfier*, M. Moreno-Bruna

Unité de néonatalogie, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Depuis toujours, les jumeaux laissent rarement indifférents qui les croise ; pour le pédiatre ils constituent une population à risque qui après avoir rapidement augmenté semble se stabiliser. Pour mieux appréhender les spécificités d'une consultation de jumeaux de pédiatrie en ville, nous évoquerons les particularités de leur période néonatale, de leur développement et quelques points fréquemment abordés avec leurs parents, choix éducatifs et questions matérielles. L'organisation pratique de ces consultations requiert un certain aménagement, il faut disposer d'une surface adaptée et prévoir idéalement de recevoir les parents et les enfants ensemble mais aussi chacun des enfants séparément avec l'un ou l'autre des parents. Cela permet d'ailleurs souvent de gagner du temps, car sinon l'interrogatoire est un perpétuel va et vient à risque de confusions et l'examen de l'un est souvent parasité par les pleurs ou les interventions de l'autre. Cette visite individuelle est aussi un moment plus serein pour la mère puis pour l'enfant qui grandit ; les occasions de tête à tête sont souvent rares pour les jumeaux. En examinant et en écoutant les enfants séparément, il faut prendre soin de ne pas les comparer mais de s'appliquer à repérer leurs particularités d'une part mais aussi l'investissement que les parents portent à chacun [1].

1. La période néonatale des jumeaux et leurs parents

Les parents de jumeaux ont plus souvent un lourd passé de stérilité, sont plus âgés et leur niveau socio-économique n'est pas défavorisé. La grossesse était à risque du fait de la gémellité et des éventuels antécédents parentaux. Les naissances multiples sont à risque plus élevé de dystocie et de césarienne, et de surmortalité du deuxième jumeau. Un tiers d'entre elles surviennent en maternité de type 3 et la moitié par césarienne. Les jumeaux sont ainsi surreprésentés en néonatalogie où 40% des jumeaux sont hospitalisés.

La période néonatale immédiate des jumeaux est marquée par 5 pathologies plus fréquentes : la prématurité (44,9 %), le retard de

croissance intra-utérin (28,9 %), le syndrome perfuseur-perfusé, pathologie propre aux jumeaux monozygotes et monochoriaux (20 % de ces grossesses), la surfréquence controversée des malformations congénitales chez les monozygotes, la possibilité de porencéphalies chez le jumeau survivant lors du décès de son jumeau (2-7 % de décès d'un jumeau). Les jumeaux prématurés ont des termes de naissance modérés (34-36 SA), ainsi la durée d'hospitalisation des jumeaux en néonatalogie n'est pas significativement plus longue que celle des singletons [2].

La sortie de l'unité de néonatalogie constitue souvent une véritable deuxième naissance, elle peut être étayée de permissions ou d'hospitalisation à domicile. Parfois il arrive qu'elle soit décalée pour un des jumeaux en cas d'évolution différente afin que la maladie de l'un ne nuise pas à l'autre en le maintenant excessivement à l'hôpital [2]. En pratique il est essentiel de discuter cette décision avec la psychologue qui suit les parents pendant le séjour en s'assurant de prendre la décision adaptée au bien-être des parents et des enfants.

Les difficultés que représente pour ces parents l'hospitalisation initiale d'un nouveau-né sont bien connues et sont majorées chez les parents de jumeaux, car à la problématique de l'attachement mère-enfant précoce, s'ajoute parfois celle d'un choix à faire entre les enfants s'ils ne sont pas hospitalisés au même endroit. Le pédiatre devra être attentif à l'intensité de l'anxiété des parents et à la fréquente survenue de dépression chez la mère dont on sait qu'elle est plus fréquente chez les mères de jumeaux et a fortiori monozygotes que chez les mères de singletons [3, 4].

La gémellité étant habituellement connue avant la naissance, une anticipation d'un grand nombre de ces troubles néonataux est possible et permet probablement d'en atténuer les effets en proposant une information adaptée au couple dès le deuxième trimestre de grossesse et un suivi soigné au cours de cette période fragile.

2. Les particularités du développement des jumeaux

L'éventualité d'un retard du développement plus fréquent chez les jumeaux que chez les singletons est un sujet délicat dont les études princeps ont maintenant plus de 20 ans. Elles font

* Auteur correspondant.
 e-mail : ines.demontgolfier@psl.aphp.fr

malheureusement apparaître des biais puissants les rendant peu utilisables : l'âge des parents, leur niveau socio-économique, le rang dans la fratrie, les complications de la grossesse ou de l'accouchement, la prématurité, l'hypotrophie, le séjour initial en néonatalogie puis l'anxiété parentale, la dépression maternelle, les difficultés d'individualisation y compris en cours de scolarisation.

2.1. Troubles du langage

Le cas particulier de l'existence de troubles du langage chez les jumeaux est en revanche connu depuis longtemps et a fait l'objet de publications anciennes le plus souvent descriptives et confirmées depuis. Ces troubles sont légers dans un tiers des cas décrits, associant un délai d'acquisition ou l'utilisation de mots particuliers et dans les deux autres tiers, ce sont des retards plus importants avec un défaut d'emploi des prénoms, du « je » et de la structuration du langage [5]. La cryptophasie n'est plus décrite dans les publications récentes.

Les facteurs de risque repérés sont le sexe masculin et l'existence d'une dépression maternelle ; en revanche l'homozygotie n'est plus rapportée. La composition garçon-fille de la paire gémellaire est plutôt une protection contre les troubles du langage. Certains font de la dépression maternelle une étiologie principale, une autre explication étant la nature triadique de la relation mère-jumeaux : dans un souci égalitaire, la communication à trois est souvent favorisée entraînant une nette différence qualitative et quantitative entre le discours des mères de jumeaux et celui des mères de singletons. L'absence d'utilisation des prénoms ou du « je » est une manifestation de l'absence de différenciation au sein de la cellule gémellaire.

La prévention des troubles du langage passe donc par la prévention de la dépression et par l'élaboration de stratégies éducatives favorisant l'individualisation des enfants.

Comme dans la population générale la considération des troubles du langage doit faire rechercher des troubles psychiatriques, un dysfonctionnement cérébral d'une autre nature ou plus simplement une surdité.

Ainsi, lors des consultations de jumeaux la réalisation de test du langage doit être systématique et bien entendu individuelle. L'existence d'un retard léger dépisté précocement peut être corrigée par une implication des parents orientée vers la dégémellisation. Dans deux tiers des cas, il faudra recourir à la réalisation de test objectif et pertinent comme l'ERT4 et prescrire une prise en charge orthophonique dont les résultats sont en général excellents dans ce contexte. L'objectif doit être d'obtenir une correction du retard avant 5 ans afin de ne pas grever l'apprentissage de la lecture.

2.2. Performances intellectuelles des jumeaux

On retrouve dans la littérature médicale des études publiées dans les années 70 qui constatent chez des enfants de 7-9 ans, des adolescents voire des adultes, un QI significativement moindre chez les jumeaux. Plus récemment une étude danoise et une étude taïwanaise s'intéressent à ce sujet. Tandis que les danois retrouvent des performances équivalentes entre les jumeaux et les singletons, à Taïwan les étudiants ont des notes en moyenne de 2,2 % moindre s'ils sont issus d'une grossesse gémellaire et 8,5 % s'ils étaient également hypotrophes à la naissance [6].

En consultation, il n'y a pas de mesure particulière ni examen à prescrire a priori. La prise en charge est la même que dans d'autres populations à risque de retard du développement comme les prématurés : un examen attentif et orienté doit permettre de déceler

des particularités et alors d'organiser au mieux les aides précoces possibles pour les enfants.

3. Les questions des parents, la dégémellisation

Au cours de son exercice, le pédiatre doit souvent faire la part des choses entre ce qui est d'ordre médical faisant appel aux raisonnements diagnostiques et thérapeutiques basés sur les « *evidence based medicine* » ou les publications plus controversées et permettant d'assurer à l'enfant une amélioration de sa santé physique et morale ; et ce qui est d'ordre éducatif, culturel, voire religieux et se rapproche alors plus de conseils éducatifs tels que pourraient en prodiguer des éducateurs voire des parents ou amis. Chez les parents de jumeaux, la barrière est parfois franchie car les choix éducatifs des parents peuvent avoir sur la santé des enfants des conséquences préjudiciables [4].

3.1. Individualisation ou dégémellisation

Selon Zazzo, psychologue spécialiste de la gémellité, « il n'y a pas de recettes pour élever des jumeaux, mais l'adhésion profonde à un principe : chaque individu, fût-il jumeau, est une personne unique. Si les parents en sont convaincus, alors ils trouveront les moyens de faire que chacun soit lui-même » [7]. Cette individualisation est également la clé de leur vie sociale, sans elle, la tentation est grande de se couper du monde extérieur, la paire se suffisant à elle-même.

Il faut conseiller au quotidien et dès les premiers jours de cultiver les différences afin que les deux enfants ne soient pas considérés et eux-mêmes ne se considèrent pas comme un double de l'autre. Cela débute par un choix de prénom aux sonorités et aux initiales différentes, par la préférence de tenues vestimentaires distinctes, l'organisation d'espace propre à chacun. Quand il grandit, il faudra veiller à rappeler à chaque enfant qu'il est unique et singulier, en repérant et en encourageant les capacités de chacun, sans se laisser tenter par la comparaison.

Élever ses enfants dans l'individualité est un véritable défi pour les parents de jumeaux à plusieurs titres, c'est un choix difficile, un choix qui fait craindre à tout moment de favoriser l'un ou l'autre, et un choix qui va à l'encontre de ce qui fait la célébrité des jumeaux dans notre société : ressemblances, états fusionnels et dépendants, phénomènes surnaturels.

Le processus de dégémellisation s'organise avec le temps, et même si les parents doivent mettre en place les outils de l'individualité que nous venons d'évoquer, il est important de respecter certains temps afin de ne pas nuire et de profiter des atouts de la gémellité. Ainsi, avant 2 ans, il faut respecter la phase fusionnelle puis la phase de complémentarité aidant les apprentissages pendant laquelle chacun apprend, apprend à l'autre et apprend de l'autre alternativement. Ce n'est qu'après que, prenant conscience de l'existence de l'entourage les jumeaux existent progressivement par eux même, autonomes, et distincts de l'autre si on les y aide. Une organisation de la paire peut alors se mettre en place, organisation qui peut parfois ne pas être égalitaire et devenir alors nuisible si elle favorise toujours le même jumeau.

3.2. La scolarisation des jumeaux

La question de la séparation ou non des jumeaux à l'école est résolue mais n'est pas encore connue de tous. Une large étude italienne puis d'autres qui l'ont relayée démontrent que la séparation à l'école est nécessaire. En France, une directive en ce sens a été

portée à la connaissance des enseignants en 1987. Néanmoins, ce principe de dégémellisation est particulièrement difficile à négocier car il implique certes, les enfants et leurs parents, mais aussi le corps enseignant et parfois certains agents de la petite enfance dont les connaissances médicales ou éducatives en gémellité sont parfois mal assimilées.

Les modalités de cette séparation doivent être discutées en fonction de l'état d'avancement de la dégémellisation des enfants et des possibilités d'accueil de l'école ou de la municipalité concernée. En maternelle, les enfants ont classiquement quitté la phase fusionnelle et sont pour quelques temps entrés dans la phase complémentaire, période très riche dont il peut être dommage de se priver. L'interrogatoire systématique et séparé permet souvent de faire réaliser aux parents où en sont les enfants. Le plus souvent un examen psychomoteur classique à 3 ans révélera cette complémentarité, en revanche si une grande disparité apparaît, la séparation est souhaitable dès cet âge.

En école élémentaire, la séparation est nécessaire, évitant l'inconvénient des comparaisons par les enseignants et la « facilité » pour les parents de gérer les devoirs et les résultats dans leur globalité. À l'entrée au collège avec les difficultés des préados le choix du collège et des options est orienté par les résultats scolaires, les aspirations de chacun mais en se méfiant de l'effet majeur à cet âge du phénomène dominant-dominé.

4. Les considérations matérielles

Lors de la venue de jumeaux, les considérations matérielles sont évidemment prégnantes et tendent même à prendre le dessus. Dans la majorité des cas, elles ont été anticipées mais des difficultés éventuelles peuvent apparaître du fait de la précipitation des événements en cas de naissance prématurée ou de l'ajout d'une pathologie.

4.1. Les besoins

Les écrits sont nombreux sur le sujet, témoignages de parents publiés ou échanges éphémères sur le net. Il faut alors se méfier du sens de ces préoccupations, de « l'arbre qui cache la forêt » : le surmenage étant un fréquent symptôme de dépression, dont le risque élevé perdure au moins pendant la première année. Par ailleurs, ce risque élevé de dépression peut en partie être prévenu en s'assurant que tout est fait pour assister, étayer ou soulager la mère [3].

La quantité de soins à consacrer aux enfants est considérable, de l'ordre de 17 heures par jour. Bien entendu ils requièrent un investissement en matériel important puis un coût mensuel lui seul évalué à 250 € par mois et par enfant [2,3].

L'accomplissement de ces tâches sans aide pratique, financière voire psychologique aboutit quasiment inéluctablement à un épuisement des parents.

4.2. Les aides

Le congé de maternité de jumeaux est de 34 semaines dont 9 au moins avant la date prévue de l'accouchement. Le congé de paternité dure 21 jours seulement.

La Caisse d'Allocation Familiale propose des prestations pour l'accueil du jeune enfant : prime à la naissance, allocation de base, complément de libre choix d'activité en cas de cessation d'activité (environ 50 %) et complément optionnel de libre choix d'activité éventuellement, complément de libre choix de garde aidant au financement d'un système de garde. On y ajoute les allocations familiales, sans condition de ressources [8].

La Caisse Nationale d'Allocation Familiale préconise l'accès à 80 heures de technicien d'intervention sociale et familiale dont la prise en charge financière est variable selon les départements.

Enfin, dans certains départements, des **aides financières** d'origines variées peuvent être octroyées sous forme de primes diverses aux familles de multiples.

Il existe trois types d'associations proposant une aide aux jumeaux : celles destinées aux parents, celles destinées aux professionnels et celles destinées aux jumeaux eux-mêmes [3]. La plus ancienne des associations de professionnels édite le journal « Twin research » (kate.pc.hesinki.fi/twin/ists.html). La plus développée et la plus ancienne des associations de parents en France se nomme « Jumeaux et plus... », elle propose une entraide matérielle, une écoute, des rencontres précieuses et agit pour améliorer la condition des jumeaux.

Références

1. David D, Francoual C. Une expérience de consultation PMI en binôme, spécialisée dans le suivi des familles de jumeaux : La gémellité aujourd'hui. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 1998;46(1-2):46-50.
2. de Montgolfier-Aubron I, Mucignat V, Pépin-Donat M, et al. Spécificités de la prise en charge des jumeaux lors de leur séjour hospitalier initial. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31(suppl):2532-9.
3. Pons JC, Charlaïne C, Papiernik E. Le guide des jumeaux, Odile Jacob 2006.
4. Ostfeld BM, Smith RH, Hiatt M, et al. Maternal behavior toward premature twins: implications for development. *Twin Research* 2000;3:234-41.
5. David D, Francoual C. Jumeaux : les troubles du langage. *J Pediatr Puericulture* 1996;9:270-2.
6. Tsou MT, Tsou MW, Wu MP, et al. Academic achievement of twins and singletons in early adulthood: Taiwanese cohort study. *BMJ* 2008;337:438-43.
7. Zazzo R. Les Jumeaux, le couple, la personne. 2 vol., Paris : PUF, 1960, 2 ed, 1986.
8. Site internet : <http://www.caf.fr>.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Naissances multiples,
Mères, Psychologie, Jumeaux

Difficultés psychologiques des mères d'enfants multiples : de la grossesse aux premières années

Psychological difficulties of mothers of multiple children:
from pregnancy to first years

M. Garel^{1*}, E. Charlemaîne², B. Blondel¹

¹ INSERM, UMR S149, IFR69, Recherches épidémiologiques en santé périnatale et santé des femmes, Villejuif, F-94807 France ; Université Pierre-et-Marie-Curie-Paris 6, Paris, F-75012 France
² Consultation d'enfants multiples, Hôpital Cochin, Maternité Port-Royal, 123, bd de Port-Royal, 75014 Paris, France

Depuis le milieu des années 1970, le taux d'accouchements multiples a fortement augmenté en France, comme dans la plupart des pays occidentaux [1]. L'arrivée d'enfants multiples dans une famille entraîne pour les parents un bouleversement aussi bien d'ordre matériel et social que psychologique, provoquant ce que certains ont appelé le « stress des naissances multiples ».

À partir d'une revue de la littérature scientifique, de notre expérience clinique et des résultats d'une étude prospective que nous avons réalisée sur des familles de triplés, nous souhaitons décrire certaines conséquences psychologiques des naissances multiples pour les mères, depuis l'annonce de la grossesse jusqu'aux premières années [2]. Bien que jumeaux et triplés soient le plus souvent réunis dans notre présentation, il faut garder à l'esprit que ce qui concerne les jumeaux s'applique de façon amplifiée aux triplés.

1. Le déroulement de la grossesse multiple

C'est lors d'une échographie que la grossesse multiple est découverte. L'enfant imaginaire est rêvé habituellement comme un seul enfant et la visualisation sur l'écran de la multiplicité peut représenter pour la future mère une réalité très dérangeante. Les mères parlent d'un « choc », d'une sidération. Une aide psychologique peut être proposée dès ce moment-là [2].

Il arrive qu'une réduction embryonnaire soit proposée. La décision d'éliminer des embryons après un parcours de traitement de stérilité est paradoxale. Toutes les études soulignent la difficulté de cette décision et le rôle essentiel de l'équipe médicale pour aider les couples qui y sont confrontés [3].

Toute grossesse s'accompagne de modifications physiologiques qui sont en général accentuées en cas de grossesse multiple. La future mère doit accepter la déformation importante de son corps. Certaines le vivent avec fierté, mais d'autres le ressentent

difficilement. Des remaniements psychiques se manifestent également et le fantasme d'intrusion peut être particulièrement fort jusqu'à donner à la femme le sentiment qu'elle met en danger sa propre intégrité, sa propre unité [2].

Les femmes ayant eu recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) ont eu à affronter un vécu douloureux de stérilité. La grossesse enfin obtenue peut être marquée par la peur de l'échec et l'angoisse de perdre les bébés [2].

La menace d'un accouchement prématuré et les risques médicaux pour la mère sont plus fréquents en cas de grossesse multiple. La crainte d'accoucher prématurément, l'inquiétude pour l'un des enfants qui se développe moins bien sont sources de difficultés psychologiques pendant la grossesse. Le repos parfois imposé est souvent mal supporté et peut induire des états dépressifs. L'hospitalisation fréquente, en provoquant la séparation d'avec le conjoint et les autres enfants, génère des complications matérielles, des préoccupations et/ou de l'anxiété. Il est rare que les femmes puissent partager leur expérience avec d'autres femmes de leur entourage familial ayant surmonté les mêmes difficultés. Pour les protéger, elles hésitent à verbaliser leur angoisse auprès de leurs proches, eux-mêmes en proie à l'inquiétude. Enfin, la dépression, quand elle survient, est vécue dans la culpabilité. Après un parcours de lutte contre la stérilité, le mythe de la grossesse forcément épanouissante est difficile à rompre sans risque de passer pour une « mauvaise mère ».

Les femmes expriment le besoin d'être mieux informées et mieux soutenues pendant la grossesse. Pour toutes ces raisons un soutien psychologique peut leur être systématiquement proposé dès le début de la grossesse sans attendre que la demande en soit explicitement formulée.

2. L'accouchement

S'il a lieu par voie basse, un protocole médical strict, compte tenu des risques spécifiques liés à l'accouchement, ne laisse pas toujours la place à la dimension psychologique de la naissance [2]. Certaines mères ont le sentiment d'avoir manqué quelque

* Auteur correspondant.
e-mail : micheline.garel@inserm.fr

chose pour elles-mêmes, mais aussi dans la façon dont elles ont accueilli leurs bébés. L'accouchement a également plus de chance de se produire par césarienne. Les conséquences maternelles immédiates de la césarienne sont une convalescence plus longue et des contacts avec les enfants rendus plus difficiles, surtout s'ils sont hospitalisés dans un service de néonatalogie.

3. Le post-partum

Alors que pour la mère d'un enfant né unique le séjour en maternité est une pause, un moment de transition où commence à se former le lien mère-bébé, la mère d'enfants multiples mesure rapidement l'importance des soins à donner et la nécessité de trouver très vite une stratégie [3].

Les enfants, même s'ils vont bien et sont près de leur mère, sont en général de petit poids et ont des difficultés à téter, particulièrement au sein, ce que certaines femmes ressentent de manière douloureuse [2].

Un point important dans les jours qui suivent la naissance peut être la difficulté pour la mère à reconnaître ses enfants, a fortiori s'ils sont jumeaux identiques. Cette difficulté constitue souvent pour elle une blessure narcissique, une atteinte à sa fonction de mère [2].

4. L'hospitalisation des enfants

En 2003, 40 % des jumeaux ont été transférés ou ont été hospitalisés au sein de la maternité au lieu de 7 % des enfants uniques [2]. Même si l'état de santé des bébés n'est pas alarmant, être séparée d'eux est toujours vécu douloureusement par la mère. La séparation complique aussi des mécanismes d'attachement déjà fort complexes [4]. Il peut arriver qu'au sein d'une même fratrie les enfants n'aient pas besoin de la même durée d'hospitalisation ou que l'un des enfants reste avec sa mère. Cette situation provoque des difficultés d'organisation et de gestion du temps et complique encore les processus d'attachement. Il est important que le pédiatre soit attentif à d'éventuelles différences d'investissement qui, si elles perdurent, peuvent gêner le développement de l'un des enfants.

Pendant le séjour à la maternité, tout doit être mis en œuvre pour favoriser l'attachement mère-bébés, a fortiori si la mère est séparée de ses enfants ou de l'un d'entre eux. Il arrive que certaines mères, épuisées par la grossesse et l'accouchement, éprouvent la nécessité de se rétablir, de se retrouver elles-mêmes avant d'entrer en contact avec les enfants. L'accompagnement de l'équipe soignante doit permettre à chaque mère de trouver à son rythme, sa place de mère. Le retour à la maison se déciderait alors, non seulement en fonction de la santé des enfants, mais aussi en fonction de la santé physique et de l'état psychologique de la mère [2].

5. Le retour à la maison et la première année

L'arrivée de multiples dans une famille provoque une surcharge de travail pour la mère : travail domestique et soins des bébés [5, 6]. Cette surcharge de tâches est source de fatigue et de stress. La plupart des mères doivent affronter une réalité qu'elles n'avaient pas anticipée, surtout si elles sont primipares.

La fatigue et l'ampleur des tâches matérielles à accomplir ne facilitent pas la rencontre individuelle avec chaque enfant. Un des problèmes majeurs auxquels la mère est confrontée au début est

de répondre de façon adéquate à la demande simultanée de deux, voire trois enfants. Même lorsqu'elle a la possibilité de passer du temps avec l'un des enfants isolément, le second (ou les autres en cas de triplés) sont présents dans son psychisme, car elle sait qu'elle devra bientôt s'en occuper et refaire les mêmes gestes [4]. Elle est donc partagée et ne peut pas vivre la relation fusionnelle des premiers mois avec chaque enfant. Ceci peut entraîner chez elle des sentiments de frustration et de culpabilité. Il existe souvent d'ailleurs chez les mères le désir d'un enfant unique. Elles rêvent d'avoir un jour un bébé avec lequel elles pourraient connaître une relation dyadique qu'elles idéalisent [2, 3].

Les mères d'enfants multiples présentent une forte vulnérabilité psychologique par rapport à la dépression. Cette vulnérabilité est engendrée en partie par la fatigue physique due au manque de sommeil et au rythme de vie intense, surtout pendant la première année, et par la fatigue nerveuse provoquée par la surveillance constante, les disputes et les colères des bébés au cours de la seconde année [7]. Le rythme accéléré des soins laisse peu de place aux moments de découverte et de plaisir dans la relation avec les enfants. La mère ressent souvent un énorme décalage entre ce qu'elle vit et ce qu'elle avait imaginé avant sa grossesse. Débordée, elle ne peut échapper au champ clos familial et souffre de son isolement.

C'est lors du séjour à la maternité que l'aide concernant le retour à la maison doit être organisée : le recours à une travailleuse familiale ou à une aide ménagère, les contacts avec l'association de parents « Jumeaux et plus », les consultations pédiatriques et, lorsque c'est possible, les consultations multidisciplinaires pour enfants multiples. Il s'agit de rompre le cercle vicieux qui risque de s'installer entre la fatigue physique et le malaise psychique et qui rend la mère inapte à s'investir dans des relations satisfaisantes avec ses bébés [2].

Les mères de multiples qui ont connu la blessure de la stérilité et longtemps attendu avant de pouvoir avoir des enfants hésitent souvent à faire part de leurs difficultés. Elles se montrent au contraire résistantes et autosuffisantes et peinent parfois à accepter de l'aide aussi bien matérielle que psychologique [3].

6. Conséquences psychologiques pour les mères à plus long terme

Thorpe et al. ont observé qu'à 5 ans les mères de jumeaux avaient trois fois plus de risque que les mères de singletons de souffrir de dépression [8]. Dans une étude prospective de 11 mères de triplés suivies depuis la naissance, nous avons observé que entre 1 et 4 ans un tiers des mères souffraient de troubles anxieux, d'irritabilité ou d'asthénie et qu'une sur 3 était également traitée pour dépression [2]. Quatre ans après la naissance 4 mères avaient un score élevé à l'échelle de dépression du CES-D. Sept ans après la naissance, la souffrance psychologique des mères et la qualité de leurs relations avec les enfants restaient préoccupantes dans une famille sur 2 et 3 mères obtenaient toujours un score élevé au CES-D.

La souffrance psychique et la fatigue des mères d'enfants multiples pourraient également accroître le risque de maltraitance. Deux études ont décrit un risque accru de maltraitance chez les jumeaux par rapport aux singletons [2]. Dans l'étude sur les triplés, à 2 ans les mères ont spontanément exprimé la crainte qu'un tel risque puisse exister dans les familles de triplés [7]. Toutes ces études recommandent que davantage d'informations et de soutien psychosocial soient prodigués aux familles.

7. Le rôle du père

Très peu d'études se sont intéressées au père après une naissance multiple. Le père peut avoir un rôle très important par sa présence, son aide et le soutien qu'il apporte à la mère, tant sur le plan matériel que psychologique [2]. Robin et al. ont constaté qu'il était souvent très impliqué dans les soins des bébés et les travaux ménagers au retour à la maison mais que cette aide diminuait considérablement ensuite [5]. Après une naissance multiple, a fortiori s'il naît des triplés, les pères aussi peuvent avoir des difficultés à s'adapter au nouveau contexte familial. Les soins à donner aux enfants sont importants et ils se sentent parfois mal à l'aise dans un rôle de substitut maternel. Ils se tiennent alors à l'écart en surinvestissant leur activité professionnelle. Leurs épouses déplorent leur manque d'implication. Il est fréquent que les relations avec le conjoint se détériorent. Le dialogue est rendu difficile par le manque de disponibilité et les frustrations que chacun ressent vis-à-vis de l'autre [2].

8. Les effets du mode de conception

Les études sur les effets du mode de conception semblent montrer des difficultés plus importantes après un traitement de l'infertilité [9]. Ces difficultés seraient surtout liées au stress des parents et à la crainte de ne pas être « à la hauteur ». Les parents rapportent du « stress dans l'éducation » de leurs jumeaux, davantage s'ils sont nés après une FIV qu'après une conception naturelle. Les mères de jumeaux primipares signalent moins de « bien-être psychosocial » et des scores plus élevés de « stress de compétence parentale » si elles ont un passé d'infertilité. Ces résultats sont à prendre en considération dans la mesure où environ 30 % des jumeaux naissent aujourd'hui après des traitements de l'infertilité [2].

9. Conclusion

Les familles d'enfants multiples sont particulièrement vulnérables, comme nous l'avons observé à différents moments

de la grossesse et des premières années. Il est essentiel de sensibiliser les professionnels de santé aux implications psychologiques d'une naissance multiple. Une aide psychologique peut être proposée, parfois dès la grossesse, puis après la naissance, dans le cadre de consultations multidisciplinaires, comme il en existe déjà. Cette prise en considération de leur souffrance psychique est essentielle pour la santé des femmes elles-mêmes. On est en droit d'attendre que cette aide permette également de prévenir les troubles de la relation avec les enfants et leurs répercussions sur leur développement affectif.

Références

1. Blondel B, Kaminski M. L'augmentation des naissances multiples et ses conséquences en santé périnatale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31:725-40.
2. Garel M, Charlemaine E, Blondel B. Conséquences psychologiques des naissances multiples. *Gyn Obst Fertil* 2006;34:1058-63.
3. Garel M. Problèmes psychologiques et sociaux posés par la naissance de triplés. *Contracept Fertil Sex* 1991;19:306-10.
4. Garel M, Chavanne-De Weck E, Blondel B. Impact psychologique de la gemellité sur les enfants et leurs parents. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002;31:2540-5.
5. Robin M, Josse D, Tourrette C. Forms of family reorganization following the birth of twins. *Acta Genet Med Gemellol* 1991;40:53-61.
6. Garel M, Blondel B. Assessment at one year of the psychological consequences of having triplets. *Hum Reprod* 1992;7:729-32.
7. Garel M, Chavanne E, Blondel B. Devenir des mères de triplés deux ans après l'accouchement. Résultats d'une étude longitudinale. *Contracept Fertil Sex* 1994;22:414-7.
8. Thorpe K, Golding V, Mac Gillivray I, et al. Comparison of prevalence of depression in mothers of twins and mothers of singletons. *Br Med J* 1991;302:875-8.
9. Klock SC. Psychological adjustment to twins after infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:645-56.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Prématuré,
Soins de développement

NIDCAP® (Programme Néonatal Individualisé d'Évaluation et de Soins de Développement) : définition, aspects pratiques, données publiées

NIDCAP® (Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program): definition, practical aspects, published data

I. Glorieux*, N. Montjoux, C. Casper

Unité de néonatalogie, Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9, France

Le développement et l'amélioration des soins périnataux ont permis de réduire la mortalité des prématurés les plus immatures. Toutefois la morbidité néonatale demeure non négligeable au sein de cette population. De plus, 40 % présentent des troubles du comportement, des troubles cognitifs ou des troubles des apprentissages à l'âge préscolaire. Ces difficultés seraient en partie attribuables aux expériences sensorielles précoces. En effet, plusieurs études animales et humaines ont montré comment les afférences sensorielles pouvaient influencer la structure et le fonctionnement du système nerveux central ainsi que le comportement du nouveau-né. Or, lorsque l'enfant naît prématurément, il est rapidement plongé dans l'univers des soins intensifs (USI) l'exposant à un excès de stimuli (bruits, lumière, odeurs, manipulations, procédures douloureuses), à une perturbation du rythme nyctéméral et à une séparation brutale de sa mère. C'est dans le but de pallier à cette inadéquation qu'Als et al. ont élaboré une nouvelle approche de la prise en charge du nouveau-né prématuré appelée NIDCAP® [1].

1. Définition

Le NIDCAP® est un programme visant à utiliser de façon précoce, toutes les techniques de soins de développement intégrés à l'ensemble des soins individualisés et centrés sur la famille. Ce programme est basé sur la théorie synactive du développement [1]. Dans cette théorie, l'enfant est considéré comme l'acteur principal de son propre développement dont le fonctionnement s'articule autour de 5 sous-systèmes (moteur, végétatif, veille-sommeil, attention et auto-régulation) en étroite interaction les uns aux autres et soumis à l'influence de l'environnement. Contrairement au nouveau-né à terme, les compétences comportementales du nouveau-né prématuré sont spécifiquement adaptées à l'environnement intra-utérin. Soumis à l'environnement des USI, ses sous-systèmes sont incapables de tirer profit de stimulations excessives et prématurées et cela peut engendrer des stratégies de défense,

de retrait et d'évitement traduisant le stress provoqué. À l'inverse, si la stimulation est adaptée aux compétences actuelles de l'enfant, celui-ci manifeste des stratégies d'approche, cherchant à interagir avec elle.

2. Aspects pratiques

Le NIDCAP® repose en pratique sur une observation rationnelle et détaillée du comportement du nouveau-né grâce à une grille d'évaluation élaborée d'après l'échelle APIB de Brazelton. Cette observation répertoriante les paramètres physiologiques et comportementaux est réalisée avant, pendant et après une procédure de soin. L'observateur va ensuite pouvoir définir les stimulations adaptées mais aussi le seuil de désorganisation des sous-systèmes et les stratégies développées par l'enfant pour maintenir une autorégulation globale. Il met aussi en évidence les compétences et les vulnérabilités de l'enfant au stade actuel de son développement, le niveau d'adaptation de l'environnement, des soignants et des parents aux besoins actuels de l'enfant. À partir de cette observation régulièrement actualisée, des recommandations visant à soutenir l'enfant dans son propre développement et à l'aider à atteindre ses objectifs sont suggérées et discutées avec l'équipe soignante et les parents. Elles concernent 4 domaines principaux :

- la modification de l'environnement (lumière, bruit, activité ambiante) ;
- l'installation et la manipulation de l'enfant (position naturelle en flexion, soutien postural, succion, agrippement) ;
- la coordination globale des soins médicaux et paramédicaux afin de préserver l'organisation du sommeil en respectant les périodes de récupération et en utilisant à l'inverse les périodes d'éveil pour encourager l'interaction avec l'entourage ;
- l'intégration des parents aux soins de leur enfant en leur expliquant les signes comportementaux de leur bébé et en les encourageant à participer activement aux soins, les parents devenant ainsi des partenaires et non plus de simples visiteurs.

De plus, l'intimité familiale et la personnalisation de l'environnement immédiat de l'enfant sont facilitées. Selon le modèle NIDCAP®, l'enfant est considéré comme l'acteur principal de son développement et ses parents ses principaux

* Auteur correspondant.
e-mail : glorieux.i@chu-toulouse.fr

corégulateurs. Lorsque le soignant observe, interprète et réagit aux signaux de l'enfant au cours du soin, il lui devient possible de répondre de façon individualisée aux attentes de l'enfant. La conception même du soin est fondamentalement transformée : il n'est alors plus basé sur des protocoles et centré sur le soignant et la tâche à accomplir mais devient individualisé, centré sur le patient et la relation avec celui-ci.

3. Données publiées

À ce jour, plusieurs études randomisées et contrôlées sur l'impact du NIDCAP® sur les prématurés de très petit poids de naissance ont été publiées. La méta-analyse de Jacobs et al. [2] met en évidence l'impact positif du NIDCAP® sur la réduction des durées de ventilation assistée et d'oxygénothérapie. De même, la revue Cochrane [3] confirme une réduction de la durée du soutien ventilatoire ainsi qu'une réduction du taux de dysplasies bronchopulmonaires modérées et sévères parmi les enfants pris en charge selon le programme NIDCAP®. On y rapporte aussi une réduction de l'incidence des entérocolites ulcéro-nécrosantes. Ces données sont confirmées par 2 études randomisées, contrôlées récentes où plus de 90 enfants ont été évalués [4, 5]. On y rapporte également un impact positif significatif du NIDCAP® sur la durée de nutrition parentérale, le nombre d'apnées, les doses et durées de sédation ainsi que sur la durée moyenne et le coût de l'hospitalisation. Par ailleurs, plusieurs études ont montré un impact positif du NIDCAP® sur le sommeil, le stress et la douleur des prématurés lors de certains soins de routine.

Als et al. ont mis en évidence une réduction de l'index de stress parental, les mères ayant une meilleure image d'elles-mêmes et de leur enfant. Ceci rejoint les résultats de l'étude de Kleberg et al. où les mères du groupe expérimental ont le sentiment d'être plus proches de leur bébé, manifestent plus d'interactions visuelles et se sentent davantage soutenues par le personnel dans leur rôle de mère [6].

Jacobs et al. rapportent une amélioration du devenir neurodéveloppemental à 9 et 12 mois en faveur du NIDCAP® avec de meilleures compétences cognitives et motrices [2]. Dans une étude randomisée contrôlée suédoise, les auteurs ont pu mettre en évidence un impact positif du NIDCAP® sur le développement cognitif mais non sur le développement psychomoteur à un an. De plus, l'Odds Ratio pour une survie avec un index de développement mental normal était en faveur NIDCAP® [7]. La même équipe a comparé dans une étude rétrospective contrôlée le devenir neuromoteur à 3 ans de 2 cohortes de prématurés prises en charge de façon conventionnelle ou selon le modèle NIDCAP® [8]. Les auteurs ont démontré un impact positif du NIDCAP® sur les capacités de communication verbale, les interactions physiques et visuelles entre l'enfant et ses parents, les troubles du comportement. Plus récemment, ont été rapportés les résultats à 5 ans des patients inclus dans l'étude randomisée et contrôlée suédoise [9] montrant un Odds Ratio pour une survie sans trouble du comportement en faveur du NIDCAP®. Des études évaluant les fonctions neurophysiologiques par potentiels évoqués et électroencéphalogrammes topographiques quantitatifs ont montré des différences significatives en faveur du NIDCAP® par rapport au groupe témoin pris en charge de façon conventionnelle. Les plus grandes différences comportementales concernaient le contrôle de l'attention et l'organisation des stades veille-sommeil tandis que les principales variations électrophysiologiques impliquaient le lobe frontal. Les auteurs en concluent

que la prise en charge NIDCAP® des prématurés pourrait favoriser une différenciation des fonctions cérébrales, notamment celles dépendantes du lobe frontal, plus proche de celle des nouveau-nés à terme. En réalisant à 2 semaines d'âge corrigé une Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, les auteurs ont aussi mis en évidence une amélioration de la distribution tissulaire et de la maturation de la substance blanche prédominant au niveau des régions frontales et des capsules internes dans le groupe NIDCAP®, témoignant d'une grande corrélation avec les différences électrophysiologiques et comportementales identifiées dans la même étude [10].

Enfin, pour la plupart des soignants, le NIDCAP® a un impact positif sur leurs conditions de travail, leur relation aux patients, le bien-être de ceux-ci, la participation des parents aux soins et leur satisfaction en général avec un travail moins orienté sur la tâche à accomplir mais plus sur la relation.

4. Conclusion

Le NIDCAP® place l'enfant et sa famille au centre du soin et considère le nouveau-né comme un être humain ayant ses propres droits et des besoins spécifiques. De plus, il s'agit du seul programme structuré de soins ayant pour objectif spécifique d'améliorer de façon globale et individualisée l'environnement et les soins cliniques de l'enfant prématuré hospitalisé pendant de nombreuses semaines. Toutefois la complexité de l'intervention rend son évaluation scientifique difficile. Malgré tout, aucune autre intervention de soin n'a été autant étudiée et plusieurs méta-analyses ont pu démontrer un impact positif significatif de cette prise en charge sur le devenir à court et moyen terme des prématurés. De plus, aucun effet adverse n'a jamais été démontré. Ces considérations ne doivent pas empêcher la réalisation d'études multicentriques où il serait important d'évaluer le devenir neurodéveloppemental et comportemental à long terme en le corrélant à des évaluations neurobiologiques. D'autre part, dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles et démarches qualité, il pourrait être intéressant de développer des études de recherche qualitative sur cette prise en charge non conventionnelle du nouveau-né prématuré.

Références

1. Als H, Lawhion G, Brown E et al. Individualized developmental care for the very low-birth-weight preterm infant. At high-risk for bronchopulmonary dysplasia: neonatal intensive care unit and developmental outcome. *Pediatrics* 1986;78:1123-32.
2. Jacobs SE, Sokol J, Oblsson A. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program is not supported by meta-analyses of the data. *J Pediatr* 2002;140:699-706.
3. Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Syst* 2006; CD001814.
4. Als H, Gilkerson L, Duffy F et al. A three-center, randomized, controlled trial of individualized developmental care for very low birth weight preterm infants: medical, neurodevelopmental, parenting, and caregiving effects. *J Dev Behav Pediatr* 2003; 24:399-408.
5. Tyebkhan JM, Peters KL, Cote JJ et al. The impact of developmental care in the NICU: The Edmonton Randomized Controlled Trial of NIDCAP. In IDNIC. 2nd International Conference on Infant Development In Neonatal Intensive Care. London; 2005: p35.

6. Kleberg A, Hellström-Westas L, Widström AM. Mothers' perception of Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) as compared to conventional care. In Kleberh A. Promoting preterm infant's development and mother child interaction. Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program [thèse]. Stokholm: Karolinska Institut; 2006.
7. Kleberg A, Westrup B, Stjernqvist K et al. Indications of improved cognitive development at one year of age among infants born very prematurely who received care based on the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP). *Earl Hum Dev* 2002;68:83-91.
8. Kleberg A, Westrup B, Stjernqvist K. Developmental outcome, child behaviour and mother-child interaction at 3-years of age following Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) intervention. *Earl Hum Dev* 2000;60:123-35.
9. Westrup B, Böhm B, Lagercrantz H et al. Preschool outcome in children born very premature and cared according to NIDCAP. *Acta Paediatr* 2004; 93:498-507.
10. Als H, Duffy F, McAnulty G, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004; 113: 846-57.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : NIDCAP, Soins de développement,
Nouveau-né

NIDCAP et soins de développement : quelle stratégie d'implantation ?

Strategies for the NIDCAP implementation

N. Ratynski^{1*}, J. Jouquan^{2,3}, J. Sizun^{1,3}

¹ Centre de Formation NIDCAP, Pôle de la Femme, de la Mère et de l'Enfant, Centre Hospitalier
Universitaire, 29609 Brest, France

² Université de Brest, bureau de pédagogie médicale, Brest, France

³ Université de Brest, Jeune équipe JE 2535 « Éthique, professionnalisme et santé », Brest, France

1. Bases théoriques du NIDCAP

Le *Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment program* (NIDCAP) développé par H. Als de l'université Harvard de Boston est un programme de soins de développement individualisé grâce à l'observation comportementale et centré sur les parents, partenaires essentiels des soignants. Ce programme tente de réduire l'écart entre les stimulations sensorielles attendues par le cerveau immature et les nombreuses expériences stressantes et douloureuses liées à la vie en unité de soins intensifs néonataux (USIN) [1].

Le nouveau-né prématuré est ainsi considéré comme acteur de son propre développement : par une alternance de comportements d'approche et de retrait, il accepte ou refuse les stimulations environnementales en fonction de son développement actuel. Ses parents sont dits « co-régulateurs essentiels » car leur rôle est de soutenir l'enfant dans ces étapes de développement [1].

Le NIDCAP s'éloigne d'une organisation par protocole. Il permet une prise en charge :

- basée sur une théorie, la théorie synactive du développement, permettant de conceptualiser l'analyse comportementale ;
- centrée sur la relation : relation entre l'enfant, ses parents et les soignants ;
- orientée sur les systèmes : l'analyse comportementale va entraîner des recommandations de modification des soins, qui vont rendre nécessaires des modifications de l'organisation générale du service ou de l'établissement.

Intégrer cette approche dans la routine de soins nécessite une stratégie structurée d'implantation intégrant à différents degrés leadership, formation et pratique réflexives.

2. Leadership

La première étape est la constitution d'un groupe de leaders chargé de guider le changement, de s'assurer des ressources nécessaires et

de minimiser les conflits. Dans cette perspective, Robison identifie trois types de leaders : ceux porteurs d'une « influence », par leurs connaissances scientifiques ou leur expérience professionnelle ou personnelle (représentant de parents), ceux porteurs d'« autorité » par leur rôle de gestion des ressources et ceux disposant d'un « pouvoir » en particulier pour les pratiques de terrain [2].

Au sein de ce groupe émerge le spécialiste du développement néonatal appelé à jouer un rôle majeur dans les USIN implantant le NIDCAP [3]. Formé à l'observation comportementale, aux théories du changement et au tutorat, ce professionnel (médecin, infirmière, psychomotricienne) assure la coordination de l'équipe de soins de développement et soutient le processus d'amélioration de la qualité des soins.

Ce groupe de leaders ou « comité de pilotage » est chargé de définir l'orientation générale de l'USIN, d'analyser les connaissances scientifiques disponibles et d'organiser le changement selon les phases successives de planification, de mise en place, d'évaluation et d'adoption finale [4].

L'implantation est alors conçue comme un processus permanent d'amélioration de la qualité des soins et non un changement radical et limité dans le temps.

3. Formation

La formation des professionnels soignants est assurée sous l'égide des *NIDCAP Training Centers*, dont 5 sont situés en Europe (Brest, Stockholm, Londres, Bruxelles, Amsterdam), 1 en Argentine et 10 aux États-Unis, tous réunis dans une fédération internationale, association sans but lucratif dont l'objectif est l'amélioration permanente des connaissances et des approches pédagogiques (NFI : www.nidcap.com).

3.1. Cadre conceptuel de la formation NIDCAP

La formation s'adosse au cadre conceptuel de la pratique réflexive [5], selon lequel : a) toute action professionnelle complexe résulte d'un jugement et d'un processus de décision correspondant à une réflexion dans l'action et non du produit d'un pur automatisme ; b) les connaissances et les compétences sur lesquelles s'appuie cette réflexion dans l'action mobilisent à la fois des savoirs scientifiques

* Auteur correspondant.
e-mail : nathalie.ratynski@chu-brest.fr

mais aussi des savoirs tacites, expérientiels, construits par les praticiens eux-mêmes à partir d'une réflexion développée *a posteriori* sur leurs actions et qu'ils réutilisent dans leurs actions ultérieures. Plusieurs principes pédagogiques peuvent être élaborés à partir de cette perspective [6] : a) la formation doit favoriser les liens étroits entre les connaissances et les expériences antérieures des professionnels en formation et les nouveaux apprentissages à développer, incluant les dimensions affectives et sociales ; b) les formateurs, en tant que modèles de rôle, rendent explicite leur propre démarche réflexive ; c) la démarche réflexive est à la fois individuelle et collective, afin de faciliter le travail en équipe ; d) les professionnels en formation reçoivent une guidance et une rétroaction régulières, portant à la fois sur les contenus et sur les processus ; e) l'enseignement inter-professionnel est encouragé (former en même temps infirmières et médecins) dans le but d'une meilleure approche des problèmes complexes [7] ; f) l'environnement institutionnel au sein duquel s'effectue la formation doit valoriser explicitement les stratégies d'apprentissage, afin d'éviter chez les stagiaires des expériences négatives pouvant aboutir à l'abandon du projet.

3.2. La formation en pratique [8]

En accord avec ces orientations, les programmes de formation NIDCAP sont organisés en contexte professionnel authentique (sur site) et s'étalent sur une longue période, habituellement deux ou trois ans.

Après une activité préalable d'auto-évaluation, une première séquence associe des activités de lecture personnelle, une conférence inaugurale et des ateliers de démonstration. La séquence ultérieure vise à faire expérimenter et à modéliser les compétences et les pratiques professionnelles centrées sur les soins développementaux du nouveau-né, dans le cadre d'une pratique réflexive guidée, où l'assistance apportée par le formateur, initialement très rapprochée, s'efface graduellement au fur et à mesure du développement de l'autonomie du professionnel en formation.

Se succèdent ainsi : a) des observations réalisées en commun par le formateur et deux stagiaires et conclues par la rédaction d'une synthèse et d'un plan de soins ; b) une trentaine d'observations de nouveau-nés d'âge gestationnel différent, réalisées en autonomie et suivies de rétroaction, fournies à la fois de façon différée, dans le cadre d'un tutorat des stagiaires et de l'équipe, et de façon immédiate, succédant à une observation directe ; c) une phase dite de « pratique avancée », autorisée quand le stagiaire a acquis une compétence pour l'observation comportementale et qui consiste à suivre un nouveau-né extrêmement prématuré de la naissance jusqu'au retour à domicile. Au cours de cette phase, la pratique réflexive du professionnel en formation est soutenue par la construction d'un portfolio. Cet outil d'apprentissage, de développement professionnel et d'évaluation est une collection organisée et cumulative de travaux et de réflexions d'un stagiaire, qui rassemble des informations sur les compétences qu'il a développées au cours d'une période plus ou moins longue d'apprentissage [9].

3.3. Rôle du formateur NIDCAP

Au cours des différentes séquences de ce cheminement de développement professionnel, le formateur NIDCAP joue le rôle multiple de facilitateur, de médiateur, de modèle et d'entraîneur, bien distinct de celui d'enseignant classique, simple dispensateur de savoirs. Pour ce faire, il dirige l'attention du stagiaire vers les compétences et les connaissances qu'il a développées ainsi

que sur sa stratégie d'acquisition de ces compétences et de ces connaissances ; il incite l'étudiant à comparer son processus de résolution de problèmes avec celui d'une personne experte et avec celui d'autres stagiaires ; il s'efforce de rendre explicite ses propres connaissances et ses actions, d'articuler les processus, les stratégies et les connaissances spécifiques concernées, de les expliquer, de les critiquer voire de les corriger, afin de les rendre visibles et accessibles à l'apprentissage.

3.4. Champs de savoirs et de pratiques abordés

Trois champs de savoirs et de pratiques sont explorés au travers de ces différentes interactions.

3.4.1. La théorie du développement du nouveau-né

L'observation comportementale permet de mieux comprendre les besoins de l'enfant et évite ainsi les soins standardisés, basés sur des protocoles, entraînant une routine de soins. Le stagiaire apprend à reconnaître les signes d'approche et de retrait et développe une vision globale de la réponse de l'enfant aux soins.

3.4.2. La relation

Communiquer avec l'enfant, encourager le partenariat avec les parents entraîne le développement de relations, sources d'émotions. L'analyse et l'expression de ces émotions ont longtemps été rejetées dans le système classique de formation médicale, essentiellement centrée sur l'acquisition de connaissances. Cependant l'utilisation de ces connaissances nouvelles dans la pratique médicale, en particulier dans le domaine de la douleur, peut être contrariée par des conflits émotionnels altérant les capacités de communication [10, 11]. L'accent est mis récemment sur la nécessité d'inclure la capacité de gestion de ses émotions et la pratique réflexive dans la définition des compétences des professionnels de santé [11].

3.4.3. La dimension systémique du programme NIDCAP

Le NIDCAP vise une prise en charge globale, basée sur une alliance entre professionnels et parents dans une perspective plus large que l'unité de soins intensifs, intégrant également l'hôpital dans son ensemble et la communauté. L'implantation du programme nécessite une transformation de cet ensemble très vaste. En effet, un changement dans un système risque d'entraîner des conséquences dans l'organisation globale. A titre d'exemple, l'ouverture de l'USIN aux fratries et aux grands-parents nécessite une modification parallèle dans l'unité de soins prenant en charge l'enfant au sortir de la réanimation. Le formateur NIDCAP aide l'équipe à prendre le recul nécessaire sur les forces en présence afin d'envisager une transformation globale des systèmes impliqués.

4. Conclusion

L'implantation du NIDCAP est basée sur les théories du changement et d'apprentissage les plus récentes. Cette implantation ne peut s'envisager que si l'équipe soignante et ses dirigeants s'engagent dans cette pratique réflexive, ce qui peut dérouter dans un premier temps. La simple formation à l'observation ou l'utilisation isolée de techniques de soins de développement ne permettent pas la transformation en profondeur de la prise en charge de l'enfant prématuré dans une approche centrée sur la famille.

Références

1. Butler S, Als H. Individualized developmental care improves the lives of infants born preterm. *Acta Paediatr* 2008;97:1173-5.
2. Robison LD. An organizational guide for an effective developmental program in the NICU. *JOGNN* 2003;32:379-86.
3. Browne JV, Vandenberg K, Ross ES, et al. The newborn developmental specialist: definition, qualifications and preparation for an emerging role in the neonatal intensive care unit. *Inf Young Children* 1999;11:53-64.
4. Plsek PE. Quality improvement methods in clinical medicine. *Pediatrics* 1999;103:203-4.
5. Schön DA. *Educating the reflective practitioner*. San Francisco: Jossey-Bass Inc. 1987.
6. Mann K, Gordon J, MacLeod A. Reflection and reflective practice in health professions education : a systematic review. *Adv Health Sci Educ* 2007; DOI 10.1007/s10459-008-9117-3.
7. Kilminster S, Hale C, Lascelles M, et al. Learning for real life: patient-focused interprofessional workshops offer added value. *Med Educ* 2004;38:717-26.
8. Lawhon g, Hedlund RE. Newborn individualized developmental care and assessment program training and education. *J Perinat Neonat Nurs* 2008;22:133-44.
9. Naccache N, Samson L, Jouquan J. Le portfolio en éducation des sciences de la santé : un outil d'apprentissage, de développement professionnel et d'évaluation. *Pédagogie Médicale* 2006;7:110-27.
10. Anand KJS, Hall RW. Love, Pain, and Intensive Care. *Pediatrics* 2008;121:825-7.
11. Murinson BB, Agarwal AK, Haythornthwaite JA. Cognitive expertise, emotional development, and reflective capacity: clinical skills for improved pain care. *J Pain* 2008;9:975-83.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Allaitement, Prématurité

Allaitement maternel du prématuré

Breastfeeding premature infants

N. Montjoux-Régis*, M. Gazeau, F. Raynal, C. Casper

Unité de Néonatalogie, Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9, France

Le lait maternel est le lait de référence pour nourrir les nouveau-nés prématurés [1]. Ce lait est mieux toléré par l'enfant prématuré avec diminution de l'incidence des entérocolites ulcéro-nécrosantes, des infections et une diminution des durées d'hospitalisation [2]. Plusieurs études montrent un effet de l'allaitement sur le pronostic neuro développemental et sensoriel de l'enfant prématuré à long terme. Le lait de mère de la mère d'un enfant né prématurément contient plus de protéines, sodium, acides gras à longues chaînes, facteurs de croissance que le lait de mères d'enfants nés à terme et est mieux adapté aux besoins spécifiques des prématurés durant le mois suivant la naissance. L'allaitement intervient aussi dans l'établissement du lien de la mère avec son enfant. Malgré ces bénéfices démontrés, les taux d'allaitement maternel à la sortie des unités de néonatalogie sont faibles et les durées d'allaitement sont diminuées pour les prématurés. Les taux d'allaitement des prématurés à la sortie des unités de néonatalogie varient de 70 % en Italie à 24 % en Ile-de-France dans l'étude européenne MOSAIC [3] et atteignent 90 % en Suède.

1. Comment soutenir l'allaitement d'un nouveau-né prématuré ?

1.1. Donner une information claire et objective aux parents

Les parents d'un nouveau-né prématuré doivent être informés des bénéfices de l'allaitement maternel pour leur enfant, des pratiques de l'unité concernant la nutrition du prématuré (notamment de l'utilisation de lait de lactarium en l'absence de lait de mère), et des modalités de démarrage de la lactation. Idéalement cette information doit être donnée tôt, avant la naissance de l'enfant. Si une information sur les bénéfices de l'allaitement maternel est donnée aux mères qui ne souhaitaient pas allaiter, 85 % des mères initient la lactation et elles fournissent 50 % du lait donné à leur bébé le premier mois. De plus, cette information n'engendre pas de « stress » surajouté chez la mère [4].

1.2. Initier la lactation

Les volumes de lait en début de lactation sont prédictifs d'un volume suffisant lorsque l'enfant commencera à téter au sein quelques semaines plus tard. Les faibles volumes de lait sont le principal obstacle à la mise en place de l'allaitement au sein.

De manière pratique, la mère doit tirer son lait le plus tôt possible après l'accouchement, dans les 6 h suivant la naissance. On doit recommander 8 expressions ou plus par 24 h au départ, y compris la nuit, et ce jusqu'à l'obtention d'un volume de lait suffisant. Le but est d'obtenir un volume quotidien de lait de 500 ml au moins. Le délai entre la naissance et l'obtention d'un volume de lait suffisant peut être long, jusqu'à 2 semaines ou parfois plus. Si la quantité de lait est insuffisante, il convient de mettre en place un programme individualisé de soutien et d'utiliser des techniques pour augmenter la lactation : massages des seins, tire-lait double-pompe, respect de l'intimité de la maman quand elle tire son lait [5]. Le portage en peau à peau, les programmes qui visent à soutenir les mères en diminuant le stress lié à l'hospitalisation permettent également d'augmenter les volumes de lait [6]. Bien sûr, l'implication des parents dans les soins permet de soutenir l'allaitement et la production de lait.

1.3. Permettre un apprentissage des tétées au sein

Les étapes de maturation permettant d'obtenir des tétées au sein efficaces ont été décrites par Nyqvist et al. [7]. L'enfant peut être mis en peau à peau très tôt après sa naissance. Le réflexe de fousissement est présent très tôt. Dès 28 semaines d'âge corrigé, certains enfants « attrapent » le sein. On observe des trains de succion dès 32 semaines, des tétées nutritives dès 30-31 semaines et des allaitements exclusifs complets parfois dès 34 semaines. Aucun critère d'âge ou de poids ne doit conditionner la mise au sein, le seul critère doit être la stabilité de l'enfant.

L'évaluation des capacités à téter de l'enfant peut se faire par les parents de l'enfant au moyen de l'échelle PIBBS ou *Preterm Infant Breastfeeding Behaviour Scale* [7]. Les parents deviennent capables d'observer les progrès de leur bébé.

Les tétées doivent être proposées aux signes d'éveil de l'enfant. Les signes suggérant que l'enfant est prêt à téter sont les mouvements des lèvres, l'ouverture de la bouche, l'extension de la langue, le fait de porter ses mains à sa bouche. La mère « demande » à son bébé s'il veut téter en lui touchant doucement les lèvres. Différentes positions d'allaitement sont possibles et il est important de soutenir l'enfant pendant la tétée : soutien du dos et la tête du bébé, aide au maintien en flexion des membres.

L'apprentissage des tétées est parfois long notamment pour les enfants instables au niveau respiratoire, ceux qui ont nécessité un soutien respiratoire prolongé. Le comportement de succion de l'enfant né prématurément est différent de l'enfant né à terme.

* Auteur correspondant.
 e-mail : montjoux.n@chu-toulouse.fr

Cependant, le nouveau-né prématuré peut être autonome c'est-à-dire téter des volumes suffisants pour sa croissance sans avoir acquis le comportement de succion de l'enfant à terme composé de salves de succion longues et de mouvements de respiration intercalés entre les suctions.

Les obstacles à l'allaitement signalés par les parents sont la haute technicité, le niveau de bruits et de lumière, l'impression d'être observé par l'équipe soignante. La présence des parents 24h/24, les soins de développement soutiennent l'enfant dans son apprentissage des tétées. Les programmes de soins individualisés permettent à la mère de comprendre les signaux donnés par son bébé, ses signes d'éveil ou de fatigue.

Au début de l'apprentissage des tétées au sein, l'enfant ne prend pas toujours une quantité suffisante pour une croissance optimale. Les compléments de lait nécessaires à sa croissance peuvent être donnés soit par la sonde naso-gastrique, soit à la tasse ou au biberon. Le nouveau-né prématuré est plus stable et présente moins d'épisodes de désaturations lorsqu'il tète au sein par rapport à une tétée au biberon [8]. La tétée à la tasse permet une stabilité meilleure du nouveau-né prématuré pendant la tétée par rapport aux tétées au biberon, les mêmes muscles étant impliqués pour les tétées à la tasse ou au sein.

L'hypothèse d'une « confusion » sein-tétine après prise de biberons a été évoquée du fait de l'observation de nouveau-nés qui ne savaient plus téter au sein après prise d'un biberon. L'utilisation d'une sonde naso-gastrique ou de la tasse à la place du biberon pour compléter les tétées au sein permet d'augmenter des taux d'allaitement à la sortie des unités mais engendre une augmentation de 7 jours en moyenne des durées d'hospitalisation [9]. Les enfants chez qui les compléments aux tétées au sein sont donnés sur la sonde gastrique ont 9 fois plus de chance d'être allaités exclusivement à la sortie des unités de néonatalogie et sont plus fréquemment allaités à 3 et 6 mois.

2. Allaitement et prématurité modérée [10]

Les nouveau-nés nés entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée sont souvent pris en charge en maternité. Cependant les équipes doivent être sensibilisées aux modalités de prise en charge spécifiques de ces enfants. Initialement, il faut recommander de stimuler la lactation en tirant le lait entre les tétées. Différentes positions au sein, le repérage des signes d'éveil du bébé, le soutien du bébé pendant la tétée doivent être enseignés à la mère. L'établissement d'un allaitement exclusif au sein peut être long et un soutien et un suivi prolongé de l'enfant et de sa mère doivent être proposés. L'expression du lait doit être poursuivie jusqu'à ce que l'enfant soit suffisamment mature pour se réveiller spontanément pour téter, ait une prise du sein efficace et des tétées longues avec salves de suctions longues.

3. Promotion de l'allaitement maternel dans l'unité de néonatalogie à Toulouse

Un groupe de travail composé d'infirmières et d'auxiliaires de puériculture s'est constitué en 2002. Une enquête réalisée auprès de 56 mères en 2002 montrait que si 85 % des mères souhaitaient

allaiter avant la naissance de leur enfant, 43 % initiaient la lactation et seulement 25 % continuaient à tirer leur lait dans les premières semaines. Le taux d'allaitement à la sortie de l'unité était de 19 %. La promotion de l'allaitement maternel devenait prioritaire. La majorité de l'équipe a reçu une formation. En parallèle, l'équipe a mis en place des soins de développement, puis des soins individualisés ou NIDCAP (programme néonatal individualisé d'évaluation et de soins de développement) à partir de 2005. Les enfants sont portés en peau à peau dès les premiers jours de vie. Les mises au sein sont possibles dès que l'enfant est stable. L'enfant et ses parents peuvent être réunis en chambre lorsque l'enfant commence à téter. L'observation du bébé au sein permet aux soignants et aux parents de repérer les signes d'éveil de l'enfant et de favoriser la transition sonde/tétée. Un retour plus précoce à domicile des enfants en cours d'autonomisation alimentaire est possible dans le cadre d'une hospitalisation à domicile depuis mai 2008. L'apprentissage des tétées se fait alors au rythme de l'enfant et de sa famille. Les parents peuvent participer à un groupe d'information et d'échanges autour de l'allaitement maternel. Actuellement, environ 40 % des mères initient la lactation et 30 % des enfants sont allaités à la sortie de l'unité. Le travail se poursuit avec l'objectif d'améliorer l'information donnée aux familles en anténatal et dès l'arrivée dans l'unité, notamment concernant l'expression du lait. Enfin, cette année une puéricultrice est devenue consultante en lactation et réalise un soutien individualisé aux mères allaitantes.

Références

- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al.. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506.
- McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F11-4.
- Bonet M, Blondel B, Zeitlin J, et MOSAIC Resaerch Group INSERM, UMR S149, IFR 69. Communication orale, Journées de Recherche en Néonatalogie, Paris 2008.
- Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, et al.. Lactation counseling for mothers of very low birth weight infants: effect on maternal anxiety and infant intake of human milk. *Pediatrics* 2006;117:e67-75.
- Jones E, Spencer SA. Optimising the provision of milk for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F236-8.
- Lau C, Hurst NM, Smith EO, et al.. Ethnic/racial diversity, maternal stress, lactation and very low birthweight infants. *J Perinatol* 2007;27:399-408.
- Nyqvist KH, Sjöden PO, Ewald U. The development of preterm infants' breastfeeding behavior. *Early Hum Dev* 1999;55:247-64.
- Meier PP. Breastfeeding in the special care nursery. Prematures and infants with medical problems. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:425-42.
- Collins CT, Makrides M, Gillis J, et al.. Avoidance of bottles during the establishment of breast feeds in preterm infants. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. n° CD005252.
- Meier PP, Furman LM, Degenhardt M. Increased lactation risk for late preterm infants and mothers: evidence and management strategies to protect breastfeeding. *J Midwifery Womens Health* 2007;52:579-87.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Scarifications, Adolescents,
Auto-mutilations

Scarifications de l'adolescent : ce que l'on voit !

Scarifications and teenagers: what we see!

G. Picherot^{1*}, S. Barbarot², L. Dréno¹, E. Caldaques-Ramos¹, J. Fleury-Skouri¹,
J.-F. Stalder²

¹Unité de médecine de l'adolescent, clinique médicale Pédiatrique, CHU 44093 Nantes, France

²Service de Dermatologie, CHU 44093 Nantes, France

Lors de l'examen des adolescents on découvre souvent des scarifications récentes ou anciennes. Ce sont des constats faits par l'examen clinique et rarement des plaintes directes de l'adolescent lui-même. L'entourage l'a parfois déjà constaté. Le médecin somaticien qui découvre ces scarifications s'interroge sur leur signification. S'agit-il toujours d'une expression d'un malaise psychologique important ? Faut-il toujours l'orienter vers une consultation de pédopsychiatrie ? Quelles peuvent être les conséquences ? Pourquoi marquer le corps ? Y a-t-il un lien fort avec les autres marques du corps plus officielles piercing et tatouages ?

1. Quelques données générales. De quoi parle-t-on ?

Les scarifications font partie des automutilations qui sont des « altérations intentionnelles et directes des tissus de l'organisme sans volonté de mourir » [1]. Le terme automutilation est inadéquat car il n'y a en général pas de vraie mutilation définitive. Les scarifications sont probablement un mode récent de révélation de difficultés de l'adolescent. Elles sont différentes des tatouages esthétiques ou rituels en particulier parce qu'elles sont effectuées par l'adolescent lui-même. La douleur physique est toujours associée à la pratique des scarifications [2].

2. Qui parle des scarifications ?

Il s'agit rarement d'un motif de consultation venant de l'adolescent. L'entourage parental ou scolaire s'inquiète de ce constat. Le plus souvent la découverte se fait au cours de l'examen clinique lors d'une consultation ou aux urgences.

Dans la littérature médicale les médecins parlent des scarifications... les psychiatres souvent, les dermatologues parfois, les pédiatres et les médecins généralistes jamais. On peut s'interroger sur ce silence.

3. Quelques données épidémiologiques...

Les données imprécises montrent une progression inquiétante. On sait que les scarifications sont plus fréquentes chez les filles

(70 %) : trois millions de femmes aux États-Unis. Elles débutent presque toujours à l'adolescence. Le tiers des patients adolescents consultant en psychiatrie seraient porteurs de scarifications. Dans un travail portant sur des lycéens au Royaume-Uni on constate que 4,3 % des filles de 15-16 ans sont porteuses de scarifications. Il s'agit de filles dans 75 % des cas. Dans une étude française de 2001 on constate que la présence de scarifications est associée à une augmentation très importante des conduites suicidaires [3]. Aux États-Unis, 5 % des adolescents vus pour des consultations de routine à l'hôpital sont porteurs de scarifications [4].

4. Les localisations, l'aspect, les méthodes...

Le dos des mains, le poignet et les avant-bras opposés à la main directrice sont les plus scarifiés. Le thorax, les jambes, le ventre peuvent être aussi touchés. Le visage est rarement atteint. « Le souci de préserver le visage traduirait le désir de rester au cœur du lien social » [2-5].

Les formes sont variables : linéaires ou essayant de reproduire un dessin, un mot, voire une phrase : « Reconnaissance en toutes circonstances » (phrase longue... lue en 2008 à la Maison des Adolescents de Loire Atlantique), « No future ».

Les scarifications sont souvent multiples (avant-bras) et répétées. Elles peuvent être entrecroisées ou parallèles. La pratique se fait dans l'isolement (en cachette) souvent de manière compulsive ou impulsive.

L'objet utilisé est variable : compas, rasoir, ciseaux, couteau, morceau de verre, pointe mais aussi couvercle de CD, bord de carte électronique etc. L'objet est très investi parfois échangé en collectivités d'adolescents.

5. Les risques somatiques

Ils sont peu décrits et sans doute superposables aux risques du « Body Art ». L'absence d'introduction de corps étranger ou de substance limite sans doute les incidents.

Certaines scarifications peuvent entraîner un saignement et nécessiter une suture.

Le risque d'infection locale est sûrement comparable et sans doute supérieur au risque des piercings et tatouages : 20 %. Les germes les plus retrouvés sont staphylocoque, streptocoque et *pseudomonas* [6]. Des endocardites ont été décrites après infections sur automutilations [7].

* Auteur correspondant.
e-mail : georges.picherot@chu-nantes.fr

Le risque théorique de transmission virale (HIV, hépatites) existe mais n'a pas été rapporté pour les scarifications. Il est connu pour les piercings et les tatouages. On imagine difficilement un risque inférieur dans les conditions des scarifications effectuées à l'aide d'objets d'origines diverses et souvent co-utilisés [4-6]. La cicatrisation se fait presque toujours rapidement. À distance on remarque des lignes blanches qui vont s'atténuer progressivement. Une cicatrisation chéloïde est possible [4-8].

6. Un diagnostic proche du différentiel

6.1. Les pathomimies de l'enfant (ou dermatoses factices)

Évoquer une pathomimie est une situation assez fréquente en dermatologie mais poser le diagnostic de certitude est souvent difficile [9].

Le tableau clinique est toutefois assez stéréotypé : il s'agit le plus souvent de filles à partir de l'âge de 7 ans. Les lésions cutanées sont situées sur les zones accessibles (membres supérieurs, tronc, visage) et surviennent brutalement, d'un jour à l'autre. On observe des lésions toutes semblables, d'âges différents, très bien limitées par rapport à la peau saine, et parfois disposées de manière symétrique (deux avant-bras ou visage par exemple). Il est essentiel de procéder par élimination : absence de maladie dermatologique, pas d'explication autre qu'une dermatose de cause externe. Les mécanismes sont divers : dermatites provoquées par un objet frotté sur la peau, brûlures thermiques ou caustiques, contusions, ulcérations par un objet coupant.

La caractéristique principale de la pathomimie est que l'enfant ne reconnaît pas spontanément le caractère auto-provoqué des lésions. Les parents sont souvent inquiets et consultent plusieurs médecins différents. Le diagnostic peut donc être retardé de plusieurs mois.

La prise en charge est difficile : elle fait appel à une collaboration avec un pédopsychiatre. Il faut se garder d'évoquer cette étiologie au premier contact avec l'enfant mais plutôt rester dans une attitude de soin bienveillante et revoir l'enfant plusieurs fois.

6.2. Les sévices

Ils peuvent être d'élimination difficile en cas de déni. Les localisations sont en principe différentes.

7. Quelques pistes de signification pour les scarifications

De nombreuses pistes sont évoquées dans les travaux des psychiatres et des sociologues. Le « corps est là comme une attache au monde ». La peau est une enveloppe et une frontière entre le dedans et le dehors. L'adolescent attaque ce qui porte le narcissisme.

Les scarifications sont des conduites d'agir substituant comme toutes ces conduites l'acte à la parole [3-10]. « Une souffrance physique est tellement plus facile à présenter qu'une souffrance morale. C'est tellement plus facile à endurer » nous dit Esther 15 ans. On peut parler comme X. Pommereau du « langage de l'indicible » [10].

Les scarifications sont associées à une douleur physique auto infligée et leur répétition forme une « enveloppe de douleur » [2-5]. Il s'agirait pour lui de « jouer la douleur contre la souffrance ». La douleur est ressentie et recherchée comme une limite.

Ces expressions des souffrances de l'adolescent doivent inquiéter à juste titre. Mais elles ne sont pas équivalentes dans leurs significations ni dans leur pronostic aux expressions du même type de l'adulte. Dans la plupart des cas elles ne sont pas des indices de pathologies mentales. Ce sont des « appels à l'aide », des « appels à vivre » [2]. Il faut les recevoir comme un langage à décoder, à interpréter, à accompagner. Ces atteintes du corps ne durent pas. En même temps, les adolescents qui se scarifient ne sont pas des « adolescents standards ».

Les marques du corps sont nombreuses chez l'adolescent. Les scarifications ont une signification différente des tatouages ou piercing. Ces marques faites par un acteur souvent professionnel relèvent également de transgression mais souvent dans un cadre rituel, esthétique ou sexuel. On peut y voir des démarches de séduction, émancipation, décoration et aussi provocation. La notion de mode ou d'imitation ou d'appartenance au groupe est plus présente. Les conséquences médicales infectieuses et dermatologiques des tatouages et piercings sont beaucoup plus connues. Le caractère définitif des tatouages pose des problèmes spécifiques. Des règles de bonnes pratiques « pour les professionnels » sont publiées...

8. Quelle démarche pour le médecin ?

L'orientation systématique vers une consultation de psychiatrie de tous les adolescents porteurs de scarifications ne nous paraît ni possible ni nécessaire en dehors de situation de gravité. Il est important pour le médecin pédiatre, généraliste ou dermatologue qui découvre ces scarifications de connaître et repérer ces signes de gravité (Tableau I). Ils sont liés à l'âge, au sexe, à la localisation, à l'association à des troubles psychiatriques, au caractère durable et au type. On peut y ajouter l'association scarifications et brûlures volontaires qui serait associée dans plus de 9 cas sur 10 à des antécédents d'agression sexuelle [3].

Tableau I.
Critères de gravité des scarifications de l'adolescent (Pommereau [3])

Âge : avant la puberté ou après 18 ans
Sexe : garçon
Localisation : face, thorax, cuisses, OGE
Gravité : violence extrême des moyens
Association : contexte délirant, maladie psychiatrique, dépression
Caractère durable et croissant
Ce qui est marqué...
Association à brûlure

Le médecin doit accompagner en favorisant l'expression comme dans beaucoup de symptômes de l'adolescent. Notre rôle basique de médecin du corps est d'examiner et de prendre soin du corps. Les conseils de prise en charge pratique de ces lésions sont indispensables. L'enjeu de notre démarche médicale est « de favoriser chez l'adolescent une autre définition de soi pour qu'il redevienne le sujet de son histoire et trouve des solutions moins dommageables pour son existence » [2].

Références

1. Richard B. Les comportements de scarifications chez l'adolescent. *Neuropsychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* 2005;53:134-41.
2. Le Breton D. La peau et la trace. Éd. Métailié, Paris 2003.
3. Pommereau X. Ado à fleur de peau. Éd. Albin Michel, Paris 2006.
4. Kaatz M, Elsner P, Bauer A. Body modifying concepts and dermatologic problems. *Clin Dermatol* 2008;26:35-44.
5. Le Breton D. Scarifications adolescentes. *Enfances & Psy* 2006;32:45-57.
6. Stirn A. Body piercing: medical consequences and psychological motivations. *Lancet* 2003;361:1205-14.
7. Armstrong M, DeBoer S, Cetta F. Infective endocarditis after body art: a review of literature. *J Adol Health* 2008;43:217-25.
8. Braverman PK. Body art: piercing, tattooing and scarification. *Adolesc Med Clin* 2006;17:505-19.
9. Saez-de-Ocariz M, Orozco-Covarrubias L, Mora-Magaña I, et al. Dermatitis artefact in pediatric patients: experience at the national institute of pediatrics. *Pediatr Dermatol* 2004;21:205-11.
10. Pommereau X. Les violences auto-infligées à l'adolescence. *Enfances & Psy* 2006;32:58-71.

REPRODUCTION INTERDITE



L'adolescent, la peau, les traces,
des Psy-catrices ?

Scarifications : le regard du sociologue

Scarification: a sociologist point of view

D. Le Breton

Département de sociologie, Université Marc-Bloch, Strasbourg

Disponible en ligne sur

 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Scarifications, Douleur, Souffrance,
Peau

Les scarifications sont des blessures auto-infligées par le jeune dans un contexte de souffrance. Avec un morceau de verre, une lame de rasoir ou un autre objet coupant, il s'entaille pour couper court à la tension éprouvée. Elles sont un moyen ultime de lutte contre la souffrance. Des adolescents, des filles surtout, parfaitement insérés au sein du lien social, y recourent pour réguler leurs tensions. Souvent dans leur famille ou leur entourage, nul ne soupçonne leur comportement. Ils n'en parlent à personne, éprouvant un sentiment de honte à connaître une telle expérience. D'autres, plus rares, visent à donner à voir aux yeux des autres une souffrance impossible à retenir. Ils laissent leur blessure parler à leur place en quête d'un soutien. La situation est courante en institutions fermées (hôpitaux psychiatriques, prisons, foyers accueillant des adolescents, etc.). Il ne s'agit en aucun cas d'automutilation dans la mesure où aucune fonctionnalité corporelle n'est altérée, aucun organe lésé de manière durable. Les scarifications suscitent au pire des cicatrices, elles visent la surface de la peau, dans ce corps à corps douloureux avec le monde ressenti par celui ou celle qui y recourt.

La personne qui attaque son corps ne met pas son existence en danger, mais ces blessures frappent les esprits car elles marquent une série de transgressions insupportables dans le contexte de nos sociétés. Pénétrer les frontières du corps par une blessure délibérée est un premier interdit rompu. Le jeune brise la sacralité sociale du corps. Autre rupture, il s'inflige sciemment une douleur dans un monde analgésique. Faire couler le sang est un autre interdit transgressé alors que pour nombre de nos contemporains sa seule vue provoque l'évanouissement ou l'effroi. Ultime transgression, son geste mime le meurtre de soi. En outre, ce sont des jeunes qui se blessent ainsi, et de surcroît des femmes, à l'encontre des représentations courantes associées à la jeunesse, à la fragilité, à la douceur, etc. Ces transgressions produisent de la puissance et aident le jeune à sortir de sa détresse, au moins pour un moment. À l'inverse, elles créent le recul chez ceux qui découvrent ces blessures. L'efficacité symbolique qui alimente le soulagement du jeune induit chez les autres un sentiment d'horreur.

Les scarifications et les autres atteintes corporelles marquent la défaillance de la parole à désamorcer la tension. Ambivalence d'une blessure qui ne cherche aucun témoin et s'effectue dans

la solitude et la discrétion, sauf dans un contexte institutionnel où elle a valeur de test de reconnaissance et d'amour, où elle dit une détresse sachant que les autres seront là pour l'arrêter. Au lieu de hurler ou de manifester sa colère contre le monde ou ceux qui en sont responsables, le jeune la retourne contre lui-même et la reprend ainsi en main. La douleur physique est une butée symbolique à opposer à la souffrance, une manière de la transférer dans un espace où elle devient un instant contrôlable. Elle permet le retour à une représentation de soi, à une individuation qui vient rompre le sentiment de chute, de vertige. La dépersonnalisation est interrompue par l'acte qui restaure la différence entre intérieur et extérieur. Le sang qui coule est à la fois un baume et une matérialisation de la douleur qui s'extirpe enfin. Tentative de se maintenir au monde, de trouver une prise. La trace corporelle porte la souffrance à la surface du corps, là où elle devient visible et contrôlable, arrachée à une intériorité qui paraît comme un gouffre.

L'entame est superficielle ou profonde selon l'intensité de la souffrance ressentie, elle est limitée en un point du corps ou dispersée. Elle fait l'économie d'une possible intervention sur le monde. Le jeune attaque son corps à défaut de pouvoir contrôler l'environnement néfaste, ou de récrire son histoire, il amortit sur soi une offensive venue des autres ou de soi-même menaçante pour le sentiment d'identité. L'incision est une chirurgie du sens. La conversion de la souffrance en douleur physique restaure provisoirement la sensation d'être réel. Le jeune oppose une douleur qu'il contrôle, et lui rappelle ses limites, à une souffrance qui fragmente son sentiment d'exister. Homéopathie symbolique à travers laquelle le jeune combat le mal en se l'infligeant à dose infinitésimale. Il se fait mal, mais pour avoir moins mal. L'apaisement obtenu se décline différemment selon les circonstances et les personnes qui attentent à leur corps. Certains se disent « calmés » par le seul fait de la blessure, la douleur ressentie sur le moment, les autres plutôt par la vue de l'écoulement du sang. Le sentiment de posséder un « moyen » de lutter contre la détresse contribue à ce que le jeune ne perde pas pied devant l'adversité. En principe l'apaisement est provisoire. Les scarifications ne résolvent rien des circonstances qui ont provoqué la tension mais elles procurent un répit, elles permettent de gagner un temps précieux pour que des solutions plus heureuses se profilent dans le cours de l'existence. Et sur le moment elles libèrent d'un terrible sentiment d'impuissance.

Les incisions, les scarifications, les brûlures, les piqûres, les coups, les frottements, les insertions d'objets sous la peau, les abrasions

* Auteur correspondant.
e-mail : dav.le.breton@orange.fr

ne renvoient pas à une volonté de se détruire ou de mourir. Ces altérations de la peau ne sont pas des tentatives de suicide mais des tentatives de vivre. La blessure auto-infligée n'est pas une souffrance supplémentaire mais une opposition à la souffrance, un compromis, un essai de restauration du sens là où d'autres moyens sont impossibles à mettre en oeuvre. Elle fait sortir la tension hors de soi et procure le soulagement. Loin d'être un passage à l'acte, elle est un acte de passage mené par un jeune lucide sur l'efficacité de son action et sur son caractère contestable, mais dans la nécessité intérieure d'y recourir. Ces blessures délibérées ne sont pas des indices de folie, mais plutôt des tentatives de forcer le passage pour ne pas être détruit par les tensions intérieures. L'altération corporelle est une redéfinition de soi dans une situation pénible. Elle peut être unique, renvoyant à un épisode ayant débordé sur le moment les capacités d'élaboration symbolique du sujet, mais elle peut se répéter à maintes reprises devenant une manière rituelle de lutter contre l'impuissance ou la peur du morcellement. Des travaux pointent ainsi des cicatrices allant de quelques unes à plus d'une centaine selon les individus. Le poignet gauche est le premier lieu du corps visé par des personnes le plus souvent droitières, mais aussi les avants-bras, la poitrine, le ventre ou les jambes. Le visage est rarement touché, incarnant justement le principe sacré de l'identité personnelle. S'il est finalement attaqué, alors l'individu fait un pas hors de la vie ordinaire et entre dans les prémisses de la psychose. Le souci d'épargner son visage traduit la volonté de rester au cœur du lien social, de ne pas

rompre les ponts. Même s'il joue avec les limites l'individu ne perd pas tout à fait le contrôle de son geste. Dans des formes plus chroniques, plus lourdes, c'est une durable « enveloppe de souffrance » qui assure l'existence.

Ces blessures visent à se délivrer d'une souffrance en en payant le prix. Le sacrifice d'une part de soi à travers le consentement à la blessure projette soudain le jeune ailleurs, sur une autre scène dont il a ouvert la possibilité en faisant la part du feu. L'initiative de l'incision est une réponse inconsciente mais puissante au sentiment de chaos qui menace de tout emporter. Sous la forme de la blessure l'individu avance le prix du soulagement.

Pour en savoir plus

- Anzieu D. *Le moi-peau*. Ed Dunod, Paris, 1985.
 Favazza A. *Bodies under siege. Self-mutilation in culture and psychiatry*, The John Hopkins University Press, 1987.
 Hewitt K. *Mutilating the body. Identity in blood and ink*. Bowling Green, Bowling Green State University Popular Press, 1997.
 Le Breton D. *En souffrance. Adolescence et entrée dans la vie*. Ed Métailié, Paris 2007.
 Le Breton D. *La peau et la trace. Sur les blessures de soi*. Ed Métailié, Paris 2003.
 Pommeréau X. *Ado à fleur de peau. Ce que révèle son apparence*, Paris, Albin Michel, 2006.
 Ross RR, McKay HB. *Self-mutilation*. Lexington Books, Toronto, 1979.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Automutilations, Adolescence

Les scarifications à l'adolescence : quelles significations ?

Adolescents' scarifications: which meanings?

L. Gicquel*, D. Marcelli, M. Corcos

Département de psychiatrie de l'adolescent et de l'adulte jeune, service du Pr Corcos,
Institut Mutualiste Montsouris, 42, boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

Du « vide » des classifications au sens où la classification de Favazza qui est actuellement la plus utilisée se veut phénoménologique descriptive et athéorique, on bascule au « trop plein » des modèles de compréhension. Pour autant, cette diversité des approches compréhensives constitue autant de facettes d'un comportement en soi multiple et traduit bien la complexité de ce passage à l'acte tant pour l'entourage que pour l'acteur lui-même. En effet, le comportement automutilateur paraît très souvent hermétique et difficilement tolérable pour l'environnement proche à qui il s'adresse, et qu'incontestablement il agresse, même si l'acte s'impose plus au sujet que celui-ci ne le maîtrise. L'automutilation manifeste une souffrance qui ne parvient pas à se dire, à trouver une voie d'expression symbolique. Suyemoto a entrepris de présenter la diversité des approches compréhensives de ce comportement en les regroupant en modèles fonctionnels. Ce sont ainsi quatre grands types d'approches qui se sont individualisés de cette tentative : environnement, pulsion, régulation des affects et interpersonnel. Ces modèles sont sous-tendus par des théories qui vont du cognitivo-comportementalisme à la théorie systémique, de la psychodynamique à la psychologie du soi. Ces approches, non exclusives l'une de l'autre, ont conduit à l'émergence de six modèles fonctionnels (environnemental, antisuicide, sexuel, régulation des affects, dissociation et la question des limites). C'est à partir de cette première approche synthétique enrichie des contributions les plus récentes de tous horizons, que la question des significations du comportement automutilateur va ainsi pouvoir s'étoffer.

Le modèle environnemental, sous-tendu par l'approche cognitivo-comportementale et la théorie systémique, se focalise sur l'interaction entre l'automutilateur et son environnement. Par ailleurs, ce modèle s'intéresse tant à l'initiation qu'à la pérennisation du comportement automutilateur. Le postulat avancé souligne d'une part, l'importance d'un « modelage » familial porteur d'abus et qui amènerait le sujet à considérer ce type de comportement comme adapté et tendrait à lier douleur et l'attention qui lui sont ainsi portées (conditionnement opérant). Sur ce point, la théorie des apprentissages sociaux souligne par le biais des concepts de modelage, d'imitation ou bien d'identification que l'apprentissage par les adolescents auprès des parents de l'association entre blessure et soins peut les conduire dans un second temps à induire des

blessures, volontaires donc, visant ainsi à engendrer de l'attention et des soins. Cela renvoie en outre également à la question de la contagion de ce comportement entre sujets, a fortiori adolescents, avec la boucle observation-récompense-imitation. D'autre part, un renforcement serait fourni par les bénéfices apportés (par ex. les réactions des proches). En d'autres termes, ce comportement conférerait de l'attention au sujet et une sorte de statut social vis-à-vis de ses pairs et lui offrirait en outre la possibilité d'exercer un certain contrôle sur les autres ou de les impliquer ou tout du moins d'induire une réaction chez eux. L'automutilation serait ainsi doublement renforcée tant au niveau du sujet que de l'environnement. D'un point de vue systémique, l'automutilation constituerait un moyen de maintenir une homéostasie acceptable en cela qu'il contribuerait à attirer ou bien détourner l'attention d'un dysfonctionnement systémique (famille, environnement, société). Le système en question étant souvent la famille. En résumé, ce modèle environnemental propose que l'initiation des automutilations tienne notamment à des renforcements propres au sujet soit en lien avec son environnement avec les bénéfices inhérents. Par la suite, ce comportement serait maintenu tant par le biais de l'action du conditionnement opérant que par sa double fonction à l'égard du système, à savoir de maintien de son équilibre et d'expression des conflits qui le menace.

Les modèles antisuicide et sexuel sont autant de déclinaisons d'une même approche, la psychodynamique. Le modèle anti-suicide présente le comportement automutilateur comme une façon d'éviter le suicide. L'automutilation éviterait une destruction complète en canalisant les propensions destructrices. Certains ont parlé de « microsuides », sous-tendus par « l'illusion de maîtrise de la mort ». S. Ferenczi voit dans le sacrifice des organes génitaux (autocastration), selon lui prototype de toutes les automutilations, « l'ultime rempart contre le suicide (...) comme une tentative de l'individu, privé de ses moyens d'action sur le milieu, de les rétablir au travers de son corps ». Action salvatrice en deçà des fonctions symboliques ultérieurement décrites par B. Bettelheim ou tentative de présymbolisation archaïque ? La question demeure.

Dans le modèle sexuel, les liens entre sexualité et automutilations sont suggérés par leur rareté avant la puberté, la forte corrélation avec les abus sexuels et l'incidence élevée de dysfonctions sexuelles chez ces patients. Les automutilations sont conçues comme des symptômes de compromis au sein de relations d'objet impliquant la sexualité, la vie et la mort : elles protègent des pulsions de mort tout en les exprimant et visent à contrôler la sexualité,

* Auteur correspondant.
e-mail : ludovic.gicquel@imm.fr

à éviter des pensées ou des actions à dimension sexuelle ; elles surviennent au moment où la puberté ravive la problématique œdipienne et constituent un moyen de surmonter des conflits intrapsychiques liés à l'association de fantasmes sexuels et de pulsions agressives. Elles servent à « purifier » le corps, considéré comme la source, plus ou moins dissociée du soi, de ces fantasmes. Elles constituent également une façon de passer d'une position passive à une position active, de reprendre la maîtrise de pulsions sexuelles vécues comme intrusives et passivantes. Dans le contexte d'un développement psychoaffectif perturbé, l'effraction cutanée pourrait prendre valeur de pénétration. Rosenthal estime que l'automutilation pourrait être un moyen de négocier le trauma génital et le conflit induit par les menstruations. Asch et Roy pensent que la dynamique de dépendance/autonomie qui sous-tend les actes sexuels sadomasochistes se retrouve dans le cadre de l'automutilation. Évoquer le sadomasochisme peut paraître problématique lorsque la clinique montre le peu d'érogénéité imprégnant les comportements automutilateurs. En fait, le masochisme perd de sa charge libidinale pour se transformer en masochisme moral. En outre, l'automutilation tend à devenir une « monstration », démonstration monstrueuse, en ce qu'elle n'est jamais autosuffisante et a perpétuellement besoin d'une confirmation par le regard de l'autre.

Le modèle de régulation des affects qui outre cette dimension comprend la question de la dissociation tient quant à lui à des soubassements à la fois psychodynamiques avec la relation d'objet et relevant de la psychologie du soi. Les automutilations « matérialisent » une souffrance émotionnelle mal identifiable en une douleur physique dont on s'affirme maître. Elles valident une expérience interne négative tout en exprimant la profondeur des sentiments vis-à-vis des autres, en raison des difficultés du sujet à verbaliser ses émotions. Elles sont liées à l'incapacité à manier le langage et la communication symbolique pour exprimer les affects et seraient utilisées comme un « symbole évocateur primitif » qui manifeste le sentiment, communique une expérience subjective, contrôle le vécu affectif par la mise à distance et l'externalisation, et protège les autres de l'émotion. Les personnalités alexithymiques sont fréquentes parmi les automutilateurs. Cela souligne l'échec du sujet à traiter correctement l'information émotionnelle, tant celle émanant de soi (gestion des affects, question de la figuration et de la représentation) que celle émise par l'objet, dans un vécu de « dépression essentielle » (sans objet) ; l'automutilation y a alors une visée soit de réanimation corporelle et psychique, soit à l'inverse de « shunt ou voie de dérivation » d'un trop plein émotionnel.

Enfin, le modèle des limites psychiques qui constitue une approche interpersonnelle de la relation d'objet repose également sur la double assise psychodynamique et psychologie du soi. Les théories du développement des relations d'objet et la psychologie du soi mettent l'accent sur la nécessité pour un sujet d'affirmer les limites de son self. Les craintes d'abandon suscitent d'intenses émotions menaçant le soi du patient, son manque de limites le conduisant à éprouver toute perte d'objet comme perte d'une partie de soi, et tout rapproché affectif comme un risque de fusion. La peau représentant une limite fondamentale entre soi et les autres, telle une enveloppe narcissique qui protège du chaos possible du monde, et le sang et les cicatrices, des marqueurs de la réalité du soi, l'automutilation renforce une représentation de soi séparée et différenciée. Ces patients seraient en difficulté pour se représenter séparé et distinct de leurs objets primaires en particulier leur mère, du fait notamment d'un attachement insuffisamment sécurisant (limites

individuelles floues, angoisses d'intrusion et de fusion alternant avec des angoisses d'abandon). L'agir sur le corps viserait à parer aux angoisses de dépersonnalisation liées au retour à l'état indifférencié primaire, à le contrôler pour y trouver quelque chose de l'ordre d'une union acceptable (c'est-à-dire en particulier non déshumanisante ou dépressogène), mais également à l'induire. Nous considérons que ce symptôme renvoie à un autosadisme ; un sadisme agi et « réfléchi », au sens de retournement contre soi d'une agressivité non élaborée étayant le sentiment d'existence par la douleur : « Partout (...) où ça fait mal c'est moi, je ne suis pas seulement comme mes parents, je suis aussi différent de mes parents, mon individualité consiste en la souffrance que j'éprouve » dit F. Zorn. On comprend, dès lors, que l'attaque vise autant l'objet que le sujet. En tout état de cause, le sujet est à la fois celui qui s'inflige les blessures et celui qui les reçoit, à la fois le sadique et le masochiste.

Enfin, citons le modèle bio-psycho-social qui incarne une approche intégrative du phénomène automutilateur. Cette approche multifactorielle condense les soubassements du comportement automutilateur en cinq dimensions interdépendantes : environnement, cognition, affect, comportement et biologie. Par environnement, il faut entendre notamment les antécédents familiaux et personnels de souffrance psychique, les éléments déstabilisants récurrents et la qualité de l'environnement familial. Les cognitions impliquent les interprétations, croyances pensées et réminiscences notamment traumatiques. La dimension affective comprend la prédisposition à des émotions fréquentes, intenses et soutenues, à des émotions négatives déclenchant le passage à l'acte pour ne citer que ces deux exemples. Pour ce qui est de l'aspect comportemental, cela concerne le passage à l'acte dans sa préparation et ses réactions d'après-coup. Enfin, la question des soubassements biologiques du comportement renvoie à la notion de vulnérabilité, génétique, de régulation émotionnelle et au-delà des anomalies développementales, à leur expression en termes de dysfonctionnement des systèmes de neuromédiateurs.

En conclusion, de la souffrance indicible au passage à l'acte se situe toute une mécanique aux combinaisons multiples et redoutables, agencée patiemment au fil des ans et au gré des influences, et dont les rouages, comme autant de facettes, engendrent un mouvement dont on ne sait plus s'il libère ou génère de la souffrance. Les deux probablement tant on n'ignore si le remède n'est pas en fait l'expression d'une partie du mal. Citons sur ce point et pour conclure F. Kafka disant « *l'animal arrache le fouet des mains de son maître et se fustige jusqu'à devenir le maître. Et il ne comprend pas que ce n'est rien de plus qu'une illusion produite par un nouveau nœud dans le fouet* ».

Pour en savoir plus

- Suyemoto K.L. The functions of self-mutilation, *Clinical Psychology Review*, 1998, n° 8, 531-554.
- Walsh B.W. *Treating self-injury – A practical guide*, New York, Guilford Press, 2006.
- D'Onofrio A.A. *Adolescent Self-Injury*, New York Springer Publishing Company, 2007.
- Le Breton D., *La peau et la Trace – Sur les blessures de soi*, Paris, Éditions Métailié, 2003.
- Corcos M, Richard B. « L'émotion mutilée : approche psychanalytique des automutilations à l'adolescence », *La psychiatrie de l'enfant*, 2006, n° XLIV, p. 459-476.
- Gicquel L. et al. *Automutilations à l'adolescence*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Psychiatrie/Pédopsychiatrie*, 37-216-J-10, 2007.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Hépatites, Vaccination, Voyages

Vacciner contre l'hépatite A autour du cas index, ou vacciner l'enfant voyageur ?

Hepatitis A: to immunize in prevention of secondary cases or traveller child?

F. Moulin, D. Gendrel*

Université Paris-Descartes, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul-Cochin, 74, avenue Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

Le vaccin contre l'hépatite A est relativement récent : sa généralisation date de la fin des années 1990. Deux doses séparées de 6 à 12 mois assurent une protection d'au moins 10 ans (probablement beaucoup plus), mais la première dose entraîne à elle seule une séroconversion protectrice dans plus de 90 % des cas. Il est parfaitement justifié de prévenir une maladie faussement perçue comme une maladie infantile bénigne : les hépatites fulminantes ne sont pas rares et les formes dites classiques sont invalidantes avec un absentéisme important.

Il s'agissait initialement d'un vaccin destiné au voyageur, mais aussi aux membres des professions à risque de contracter la maladie et de la répandre, essentiellement le personnel de santé. Puis des campagnes de vaccination généralisées dans plusieurs pays ont montré qu'en vaccinant l'enfant, on protégeait les adultes en interrompant la circulation du virus.

Actuellement les stratégies évoluent et conduisent à privilégier de nouvelles indications. Tout d'abord, les patients porteurs d'une hépatopathie chronique qu'une hépatite A aiguë peuvent aggraver dramatiquement : cette indication est reconnue par tous, et fait l'objet d'une recommandation officielle en France depuis 2004 qui est malheureusement suivie de façon inconstante [1]. Ensuite, la vaccination de l'entourage d'un patient atteint d'une hépatite A aiguë doit être discutée. Enfin, un des vecteurs principaux de la maladie est le jeune enfant résidant en Europe qui retourne voir sa famille en zone endémique : la difficulté vient alors du coût de ce vaccin, officiellement recommandé mais non remboursé.

1. Les données épidémiologiques

La situation vis-à-vis de l'hépatite A s'est radicalement transformée dans les pays occidentaux depuis 30 ans. En 1977, 50 % des recrues de 20 à 25 ans incorporées en France pour le service militaire avaient des anticorps anti-VHA et le chiffre tombait à 20 % en 1997 [2]. Cette évolution est du même ordre dans tous les pays industrialisés en raison de l'amélioration de l'hygiène générale. En même temps, dans les pays d'Afrique du nord ou subsaharienne, et d'Asie, la séroprévalence dépasse 90 % pour les sujets de 20 ans, c'est dire l'intensité de la circulation du virus. La France qui était un pays endémique au XX^e siècle ne l'est plus et voit donc actuellement ses résidents exposés dès qu'ils voyagent. La réduction importante de la

maladie en France a entraîné, même chez l'adulte, une diminution de l'immunité naturelle. Le risque de transmission de l'hépatite A dans l'entourage d'un patient infecté est donc majeur dans notre pays et impose de discuter de la prophylaxie autour d'un cas-index. La deuxième notion très importante est que l'enfant est un vecteur très fréquent de l'hépatite A, le plus souvent de façon inapparente. Les jeunes enfants font très souvent une forme asymptomatique mais ils restent contagieux en excréant le virus dans les selles. Toutes les campagnes vaccinales ciblées sur le jeune enfant ont entraîné une réduction importante des cas chez l'adulte.

Enfin, les hépatites fulminantes peuvent se voir chez les sujets sains quel que soit l'âge, mais elles sont plus fréquentes en cas d'hépatopathie chronique, de même que l'hépatite A peut entraîner une décompensation grave de la maladie sous-jacente. La vaccination généralisée aux États-Unis a permis une réduction importante de la mortalité par hépatite A sévère en premier lieu chez les porteurs d'hépatopathies chroniques [3].

2. La vaccination : généralisée ou limitée à des populations à risque ?

La vaccination généralisée est remarquablement efficace quand elle est ciblée sur le jeune enfant. L'exemple le plus évident est celui d'Israël [4]. En vaccinant les enfants entre 18 et 24 mois, une réduction spectaculaire du taux de transmission de l'hépatite A a été observée en deux ans chez l'enfant comme chez l'adulte, y compris chez les sujets de plus de 50 ans. Aux États-Unis, la vaccination dans les états ayant une incidence de la maladie supérieure à la moyenne nationale à partir de 1999 a entraîné une diminution très importante de la transmission. Depuis 2006 une vaccination généralisée des enfants et des adolescents américains est recommandée [3].

En France la maladie est à déclaration obligatoire depuis 2005 : 1000 cas par an (avec preuve biologique) sont déclarés, avec souvent des cas groupés. La moitié de ces patients sont âgés de moins de 16 ans et un tiers des cas notifiés le sont en septembre-octobre, probable reflet des séjours estivaux en zone d'endémie. Même si le nombre de cas réels est bien supérieur, notamment en raison des infections asymptomatiques, le taux d'incidence est faible, mais avec une situation très inhomogène.

Les indications de la vaccination sont actuellement limitées aux personnes exposées, particulièrement lors d'un voyage, au personnel de crèche, d'internats des établissements et services pour la jeunesse handicapée, au personnel manipulant des aliments en restauration

* Auteur correspondant.
 e-mail : dominique.gendrel@svp.aphp.fr

collective, aux jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, aux hémophiles, aux sujets susceptibles d'être polytransfusés, aux homosexuels, ainsi qu'aux porteurs d'une hépatopathie chronique (calendrier vaccinal 2008). Il est évident que ces recommandations sont mal suivies par manque d'information du public mais également des médecins responsables : de nombreux travailleurs de crèches ou de collectivités sanitaires ne sont pas protégés. On ne vérifie pas toujours la sérologie anti-VHA chez les patients ayant une infection chronique du foie et on n'anticipe pas : la vaccination des enfants ayant une affection génétique qui se compliquera un jour d'une atteinte hépatique n'est pas entrée dans les mœurs. Enfin et surtout les voyageurs aux revenus modestes sont insuffisamment vaccinés car le vaccin n'est pas remboursé.

3. Vaccination autour du cas index

La transmission autour d'un patient atteint d'une hépatite A aiguë est importante et rapide : le patient excrète dans les selles de fortes quantités de virus plusieurs jours avant l'ictère jusqu'à une à deux semaines. Une hygiène attentive personnelle et collective ne suffit pas à empêcher la diffusion du virus et les mesures actives de prophylaxie individuelle sont nécessaires. Les immunoglobulines n'ont qu'une efficacité protectrice partielle [5, 6]. Les immunoglobulines totales contiennent des taux très variables d'anticorps anti-VHA et cela ira en s'accroissant avec la diminution de la maladie en Europe où sont réalisées les collectes de sang. D'autre part, elles sont recommandées mais ne sont pas disponibles en France dans cette indication : les immunoglobulines sont des médicaments avec des indications précises enregistrées par les autorités sanitaires. Aucune marque dans notre pays ne dispose de cette AMM [6]. C'est pourquoi beaucoup recommandent une vaccination rapide de l'entourage du cas index, dans un délai n'excédant pas 8 à 15 jours après le contact [6-9]. Les études publiées n'ont pas toujours une méthodologie parfaite et portent souvent sur un nombre limité de sujet. D'autre part, elles ont la plupart du temps été faites dans des zones de forte endémie où 35 % des cas-contacts sont déjà protégés. Les quelques données disponibles en France sont très encourageantes. Cette vaccination de l'entourage proche est efficace et la plupart des pays la conseillent dès qu'un cas d'hépatite A est prouvé. La sérologie préalable des sujets contacts n'est pas indispensable, mais elle peut être obtenue en 24 heures et les résultats aident à convaincre des patients hésitants. Quand il s'agit d'un cas isolé, l'entourage familial est facile à vacciner rapidement si le médecin traitant le propose : il s'agit d'une décision médicale individuelle proposée directement à la famille. Les difficultés sont plus importantes dans les collectivités, les écoles ou les internats. La décision de vacciner les sujets contacts ne peut être prise que par les différentes autorités sanitaires à qui la décision revient et à qui il incombe également de fournir les vaccins, mais cela doit se faire rapidement car il s'agit le plus souvent de cas groupés et l'épidémie peut rapidement s'étendre. Les futures recommandations françaises comporteront probablement, comme les recommandations nord-américaines ou européennes, la vaccination autour du cas index en raison de sa remarquable efficacité.

4. Vacciner les enfants voyageurs et futurs voyageurs

Il s'agit principalement des enfants de plus de 1 an des familles immigrées résidant en Europe et retournant voir la famille en zone

d'endémie en Afrique du Nord ou en Afrique Noire principalement. Le risque est important de provoquer au retour des épidémies car ces enfants ont souvent une forme paucisymptomatique et contagieuse : cela a été parfaitement démontré en Hollande [10]. La notion datant des années 60 estimant que la séroprévalence vis-à-vis de l'hépatite A était très élevée chez les enfants d'immigrés est totalement fautive à l'heure actuelle. Les enfants résidant en Europe, que leur famille soit immigrée récente ou métropolitaine depuis une ou deux générations, n'ont pas eu d'hépatite A pour la plupart. Ils doivent être protégés non seulement avant un voyage en zone d'endémie mais aussi dès les premières années de vie car ils risquent d'être contaminés par un proche infecté de retour d'un voyage. Ces enfants sont insuffisamment vaccinés car le vaccin est cher et non remboursé. Il s'agit pourtant de la principale cible pour limiter la maladie en Europe. Les municipalités hollandaises vaccinent gratuitement les enfants d'immigrés ce qui a permis en deux ans une quasi-disparition des épidémies d'hépatite A dans ces villes [10, 11]. Les autorités suisses viennent de décider de rembourser le vaccin pour tous les enfants immigrés. Il est probable que des recommandations de ce type arriveront rapidement dans notre pays car il est difficile de concevoir qu'un vaccin vivement recommandé ne soit pas remboursé. Les évolutions dans les stratégies vaccinales contre l'hépatite A vont venir rapidement, et l'OMS commence à envisager une vaccination universelle des jeunes enfants pour stopper la circulation du virus.

Références

1. Calendrier vaccinal 2008. BEH 2008;16-17:129-47 (www.invs.sante.fr/beh/).
2. Buisson Y, Roue E, Molinier C, et al. Hepatitis A virus infections in the French army: epidemiology and prophylaxis. In: Buisson Y, Coursaget P, Kane M, eds. Enterically – transmitted hepatitis viruses. Tours : La Simarre ; 1996 , p. 78-84.
3. Vogt TM, Bell BP, Finelli L. Declining hepatitis A mortality in the United States during the era of hepatitis A vaccination. JID 2008;197:1282-8.
4. Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. Incidence of Hepatitis A in Israel following universal immunisation of toddlers. JAMA 2005;294:202-10.
5. Aszkenasy OM. A community outbreak of hepatitis A in a religious community in Indiana: failure of immune serum globulin to prevent the spread of infection. Epidemiol Infect 2000;124:309-13.
6. Gendrel D, Launay O, Moulin F, et al. Prophylaxie autour d'un cas index d'hépatite A : immunoglobulines ou vaccination ? Presse Med 2007;36:1072-7.
7. Crowcroft NS, Walsh B, Davison KL, et al., on behalf of PHLS Advisory Committee on Vaccination and Immunisation. Guidelines for the control of hepatitis A virus infection. Commun Dis Public Health 2001;4:213-27.
8. Sagliocca L, Bianco E, Amoroso P, et al. Feasibility of vaccination in preventing secondary cases of hepatitis A virus infection. Vaccine 2005;23:910-4.
9. Victor JC, Monto AS, Surdina T, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. N Engl J Med 2007;357:1685-94.
10. Van Gorkom J, Leentvaar-Kuijpers A, Kool JL, et al. Annual epidemics of hepatitis A in four large cities related to holiday travel among immigrant children. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:1919-23.
11. Sonder G, Bovée L, Baayen TD, et al. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands (1992-2004). Vaccine 2006;24:4962-8.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Hépatites

Séroprévalence et facteurs de risque de l'hépatite virale A, Tlemcen, Algérie

Seroprevalence and risk factors of hepatitis A among children in Tlemcen (north-west Algeria)

M.-C. Smahi^{*}, L. Rahmoun², S.M. Ghomari¹, S. Benmansour¹, H. Sendani¹, A.S. Bendeddouche¹, D. Gendrel³

¹Service de pédiatrie, EHS Mère-Enfant, Tlemcen, Algérie

²Service d'hématologie, CHU Tidjani Damerdji, Tlemcen, Algérie

³Service de pédiatrie générale, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris, France

L'hépatite virale A (HVA) est une maladie transmissible à déclaration obligatoire. En Algérie, son incidence en 2004 était de 2,12 cas pour 100 000 habitants [1]. La déclaration ne se faisant que sur la base de données cliniques, les formes asymptomatiques et pauci symptomatiques largement prédominantes chez l'enfant ne sont pas déclarées, expliquant ainsi la sous-estimation inéluctable de cette incidence.

Ainsi, le profil épidémiologique de l'HVA doit d'abord être approché par sa séroprévalence et seulement secondairement par l'incidence de la maladie. Cependant, la dernière enquête de séroprévalence réalisée en Algérie, et qui a retrouvé un taux de séropositivité de 96 % chez les enfants au-dessous de 10 ans, date de 1984 [2].

Par ailleurs, si l'HVA est le plus souvent asymptomatique, les formes sévères ne sont pas exceptionnelles. Ainsi, dans une enquête rétrospective multicentrique réalisée dans la région d'Alger, 10,2 % (n = 18) des hépatites fulminantes chez l'enfant (174 observations) étaient secondaires à l'HVA, avec un taux de mortalité de 33 % (Groupe algérien de gastro-entérologie, hépatologie et de nutrition pédiatriques ; Actes du Congrès Maghrébin de Pédiatrie, Hammamet, Tunisie, 2005).

L'objectif de notre étude était de déterminer la séroprévalence de l'hépatite virale A dans la région de Tlemcen (nord-ouest algérien) chez les enfants d'âge 8 ans et d'analyser les facteurs de risque influençant sa transmission.

1. Population et méthodes

Ont été inclus dans l'étude 252 enfants âgés 9 mois à 8 ans (138 garçons et 114 filles), vivant dans la ville de Tlemcen et sa région, recrutés de façon systématique et aléatoire (consultation, PMI, hospitalisation, santé scolaire) durant la période s'étalant du 1/04/06 au 12/12/06.

Les anticorps sériques totaux anti-virus de l'hépatite virale A (HVA) ont été déterminés par méthode Elisa (ETI-AB-HAVK PLUS, DiaSorin S.p.A.).

Un questionnaire standardisé traitant les conditions socio-économiques et d'habitat, ainsi que d'autres données épidémiologiques pouvant être en relation avec la transmission de l'hépatite virale A, a été conduit auprès des parents consentants.

Les facteurs de risques ont été analysés en uni varié (logiciel Epi info 6.04), puis en multi varié par régression logistique (logiciel SPSS 11.5). Les tests statistiques ont été le Chi2 pour les pourcentages, le test de t de Student et l'Anova pour les moyennes. Les odds ratio (OR) sont indiqués avec des intervalles de confiance (IC) de 95 %. Le critère de choix pour inclure les variables dans le modèle multi varié est $p < 0,2$ en uni varié. La significativité a été fixée à 5% ($p < 0,05$).

2. Résultats

La prévalence globale des anticorps anti-HVA était de 12,3 %, sans différence significative entre garçons et filles (15,8 % versus 7,9 %, $p = 0,053$). La prévalence augmentait graduellement avec l'âge en passant de 7,1 % chez les enfants d'âge < 2 ans, à 18,9 % entre 2 et 5 ans, puis à 23,7 % entre 6 et 8 ans (fig. 1). En analyse uni variée (Tableau I), les principaux facteurs liés à la séropositivité des anticorps anti-HVA étaient : l'âge de l'enfant (moyenne \pm écarts types : $3,53 \pm 2,2$ versus $2,4 \pm 2,1$ ans, $p < 0,01$), l'âge de la mère (moyenne \pm ET : $34,7 \pm 6$ versus $31,2 \pm 6,1$ ans, $p < 0,01$), la gestité chez la mère (moyenne \pm ET : $3,5 \pm 1,8$ versus $2,7 \pm 1,7$, $p < 0,05$), le nombre de personnes d'âge ≥ 15 ans vivant dans le même logement (moyenne \pm ET : $3,1 \pm 1,8$ versus $2,3 \pm 1,2$, $p < 0,01$), un niveau d'instruction du père ne dépassant pas les études secondaires (83,9 % versus 62,6 %, $p < 0,05$), la consommation d'eau de robinet non préalablement bouillie (64,4 % versus 43,4 %, $p < 0,05$), la survenue d'un ictère en dehors de la période néonatale (19,3 % versus 1,7 %, $p = 0,01$) et la présence d'une maladie chronique chez l'enfant (32,3 % versus 5,3 %, $p < 0,01$). L'analyse multi variée en régression logistique (Tableau II) a confirmé les effets spécifiques du nombre de personnes d'âge ≤ 15 ans vivant dans le même logement ($p < 0,05$), du niveau d'éducation du père ($p < 0,05$) et la présence d'une maladie chronique chez l'enfant ($p < 0,0001$).

* Auteur correspondant.
e-mail : smahio1@yahoo.fr

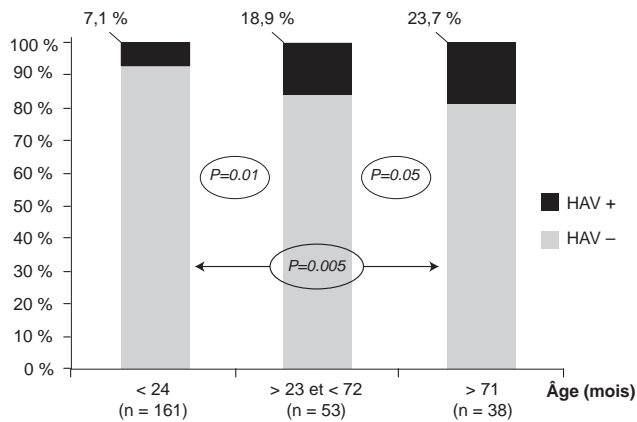


Figure 1. Taux de séroprévalence HAV par tranche d'âge.

3. Discussion

Le fait notable de cette étude, si on se réfère à l'enquête antérieure réalisée en 1984 dans la région d'Alger, est la diminution substantielle en Algérie de la séroprévalence HVA chez les enfants [2]. Ce qui concorde avec la tendance observée, de diminution progressive

de l'incidence des cas déclarés d'HVA (nombre cas/100 000) : 45 en 1981, 20 en 1987, 12 en 1996, 4,25 en 2001, 2,12 en 2004 [1]. Cette diminution de la séroprévalence est secondaire à l'amélioration des conditions sanitaires, en particuliers : l'accès à l'eau potable ($88,9 \pm 0,3$ % de la population) et l'évacuation hygiénique des excréta ($91,6 \pm 0,2$ % de la population) [3].

D'autres pays de la rive sud de la méditerranée (Tableau III) connaissent ce changement de profil épidémiologique de l'HVA, avec passage progressif d'un statut de haute endémicité à celui d'endémicité intermédiaire. C'est le cas de la Tunisie [4], et du Liban [5], alors qu'au Maroc la situation s'améliore plus lentement (M Boussakraoui, actes du Congrès de l'Association de Pédiatres de Langue Française, Marrakech 2007).

Les facteurs de risques identifiés dans notre étude ont aussi été rapportés par d'autres auteurs. Ainsi, la séroprévalence augmente avec l'âge. En sachant cependant que la persistance des IgG maternels chez les nourrissons peut faussement majorer la séroprévalence si on dose les anticorps totaux anti HVA et non les IgM [6]. Ceci pourrait expliquer la séroprévalence relativement élevée (7,1 %) retrouvée dans notre enquête chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Par ailleurs, l'analyse univariée a mis en évidence que la consommation d'eau préalablement bouillie représente une mesure protectrice simple et efficace. L'inactivation du virus de l'hépatite A

Tableau I
Facteurs de risques de séropositivité des anticorps anti-virus HVA en analyse uni variée.

		HAV +	HAV -	OR [IC à 95 %]	p
Âge de l'enfant (années)	Moy [ET]	3,53 [2,2]	2,4 [2,1]	-	< 0,01
	Méd (Ext)	3 (0,75 à 7,6)	1,5 (0,75 à 7,75)		
Sex ratio		2,3	1,1	0,8 < 2,1 < 5,5	0,053
Habitant en localité urbaine (%)		74,2	64,6	0,62 < 1,57 < 4	0,4
Âge de la mère (années)	Moy [ET]	34,7 [6]	31,2 [6,1]	-	< 0,01
	Méd (Ext)	36 (19 à 42)	31 (19 à 46)		
Gestité (n)	Moy [ET]	3,5 [1,8]	2,7 [1,7]	-	< 0,05
	Méd (Ext)	3 (1 à 8)	3 (1 à 9)		
Taille de la fratrie (n)	Moy [ET]	2,6 [1,2]	2,3 [1,3]	-	0,1
	Méd (Ext)	3 (1 à 5)	2 (1 à 8)		
Nombre de personnes vivants sous le même toit (n)	Moy [ET]	6,5 [3,7]	6,4 [3,1]	-	0,7
	Méd (Ext)	6 (3 à 24)	6 (3 à 6)		
Personnes d'âge ≤ 15 ans vivants sous le même toit (n)	Moy [ET]	3,1 [1,8]	2,3 [1,2]	-	< 0,01
	Méd (Ext)	3 (1 à 10)	2 (1 à 7)		
Niveau d'instruction ≤ collège (%)	Père	83,9	62,6	-	< 0,05
	Mère	61,3	69,7	-	0,2
Revenu familial ≤ 15 000 DA (%)		63,2	48,3	-	0,1
Habitation traditionnelle (%)		67,6	49,2	-	0,054
Consommation d'eau (%)	- de robinet nature (non bouillie)	64,4	43,4	-	< 0,05
	- autres (source, puits)	3,1	6,8	-	0,7
Ictère post période néonatale (%)		19,3	1,7	-	< 0,01
Maladie chronique chez l'enfant (%)		32,3	5,3	2,9 < 8,3 < 24	< 0,01

DA : dinars algériens, ET : écart-type, Ext : extrêmes, Méd : médiane, Moy : moyenne.

Tableau II
Facteurs de risques de séropositivité des anticorps anti-virus HVA en analyse multi variée

	B	S.E	Wald	df	Sig	R	Exp (B)
Maladie chronique chez l'enfant	2,1442	0,5124	17,5086	1	0,0000	0,2873	8,5350
Niveau d'instruction du père ≤ collège	1,0798	0,5107	3,9883	1	0,0458	0,1029	2,9440
Personnes d'âge ≤ 15 ans vivant sous le même toit	0,3666	0,1407	6,7919	1	0,0092	0,1597	1,4428
Constant	-4,1318	0,6480	40,6589	1	0,0000		

requiert en effet des températures supérieures à 85° C. L'approvisionnement en eau municipale étant rationné en été (3 ou 4 jours par semaine), l'eau est habituellement stockée, d'où le risque potentiel de contamination.

Le niveau d'instruction des parents (du père dans notre étude), la promiscuité, et surtout le nombre d'enfants (contamineurs par excellence) vivant sous le même toit sont des facteurs de risque déterminants.

La présence d'une maladie chronique chez l'enfant a aussi représenté un facteur de risque indépendant. L'hémophile (2 enfants de notre série), de même que la polytransfusion (2 hémoglobinopathies dans notre série) ont déjà été rapportés dans la littérature [7, 8].

Tableau III
Taux de séroprévalence HAV dans quelques pays méditerranéens

Pays	Année	Âge (années)	Anti-HAV+ (%)
Notre étude	2006	0,75-8	12,3
		< 2	7,1
		2-5	18,9
		6-8	23,7
Algérie [2]	1984	< 10	96
*Maroc	2005	< 2	39,5
		2-5	48,4
		> 5	64,3
**Espagne [9]	2005	2-14	36,9
		2-5	5,8
		6-9	35
***Espagne [10]	2001	< 5	7,7
		5-9	7,7
Tunisie [4]	2001	5-23	60
		5-9	49,2
		10-15	58,5
Liban [5]	2000	1-30	43,2
		1-5	10,5
		6-10	27,7
		11-15	57,4

*Boussakraoui M, Congrès de l'Association de Pédiatres de Langue Française, Marrakech 2007.

**Enfants d'immigrants marocains de Talayuela (Estrémadure).

***Catalogne (vaccination de routine depuis 1998, enfants < 11 ans).

4. Conclusion

Cette étude a permis de montrer une diminution considérable de la prévalence de HVA chez les enfants en Algérie. Ces résultats suggèrent (s'ils sont confirmés par les données émanant d'autres régions du pays) un passage progressif de notre pays, d'un statut de région à haute endémicité pour l'hépatite A, à celui d'endémicité intermédiaire. Ainsi, en plus de l'amélioration continue de l'hygiène et des conditions socio-économiques, la vaccination de masse recommandée par l'Organisation mondiale de la santé dans les régions d'endémicité intermédiaire devrait être aussi envisagée parmi les mesures de prévention.

Références

- Institut National de Santé Publique (Algérie). Relevé épidémiologique Mensuel, Vol XVI, 2005, <http://www.ands.dz/insp/insp-publicat.html>
- Khalfa S, Ardjoun H. Epidemiology of viral hepatitis in Algeria. *Med Trop (Mars)* 1984;44:247-52.
- Institut National de Santé Publique (Algérie). Enquête nationale sur les objectifs de la fin décennie santé mère et enfant. EDG Algérie 2000 MICS2, Alger 2001 <http://www.ands.dz/insp/edg-finale.pdf>
- Letaif A, Kaabia N, Gaha R, et al. Age-specific seroprevalence of hepatitis A among school children in central Tunisia. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:40-3.
- Sacy RG, Haddad M, Baasiri G, et al. Hepatitis A in Lebanon: a changing epidemiological pattern. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:453-6.
- Vranckx R, Alisjahbana A, Devill CW, et al. Hepatitis A antibodies in Indonesian neonates and children. *Int J Infect Dis* 1997;2:31-3.
- Mannucci PM. Outbreak of hepatitis A among Italian patients with haemophilia. *Lancet* 1992;339:819.
- Barbara JA, Howell DR, Briggs M, et al. Post-transfusion hepatitis A. *Lancet* 1982;1:738.
- Gutiérrez JB, Domínguez Carlos J-L. Estudio sobre prevalencia de hepatitis A en niños inmigrantes procedentes de marrocos en una consulta de pediatría de atención primaria. *Foro Pediatrico* 2005;11(4):15-8.
- Domínguez A, Salleras L, Carmona G, et al. Effectiveness of a mass hepatitis A vaccination program in preadolescents. *Vaccine* 2003;21:698-701.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Hépatites

Enquête sur la prévalence des anticorps de l'hépatite A chez l'enfant dans la région de Marrakech

Prevalence of anti-hepatitis A virus antibodies in Marrakech

M. Bouskraoui^{*}, M. Bourrous¹, M. Amine²

¹Service de Pédiatrie A, CHU, BP 7010 Marrakech, Maroc

²Laboratoire d'épidémiologie, Faculté de Médecine, Marrakech, Maroc

Les hépatites virales type A (VHA) constituent un authentique problème de santé au Maroc. Leur réputation de bénignité tient au caractère a- ou peu symptomatique lorsqu'elles sont contractées en bas âge : néanmoins, le médecin ne doit pas perdre de vue que les formes symptomatiques peuvent se compliquer d'évolution biphasiques et/ou fulminantes, entraînant le décès si la situation est méconnue et le patient référé trop tard pour transplantation.

Vu l'évolution du profil épidémiologique de la maladie, il n'est pas certain que la vaccination des groupes les plus à risque suffise à elle seule à prévenir la transmission du virus de l'hépatite A dans la population générale. Comme la dynamique de l'infection change dans différentes populations, il faudra faire des études dans notre contexte et exercer une surveillance constante en vue de recueillir des données pour prendre d'autres décisions [1-3].

De nombreux rapports ont été publiés dans le monde sur l'épidémiologie changeante de VHA et sur sa prévalence. La faible prévalence de VHA dans les pays occidentaux a entraîné une baisse générale de l'immunité dans la population. Il y a donc lieu de se demander si une vaccination universelle contre le VHA est indiquée. Pour prendre une décision à cet égard, il faut disposer de renseignements sur le taux d'immunité dans la population [4-6].

Dans notre contexte marocain, la connaissance imparfaite de l'épidémiologie et du degré de gravité chez l'enfant laisse encore de larges incertitudes dans les indications du vaccin. Les enjeux, en particulier économiques, sont importants. Ainsi, la présente étude porte donc sur la séroprévalence du VHA dans la région de Marrakech en milieu pédiatrique et sa corrélation à un certain nombre de paramètres d'environnement, d'habitat et d'hygiène.

1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive. La population cible était constituée des enfants âgés de moins de 14 ans résidant

dans la région de Marrakech. La méthode de sondage était l'échantillonnage accidentel. En effet, les parents qui avaient consulté avec leurs enfants dans le Service de pédiatrie entre 17/02/2005 et 13/02/2006 ont été invités à participer à l'étude. La taille de l'échantillon était de 150 enfants (50 nourrissons, 50 enfants âgés de 2 à 6 ans et 50 enfants âgés de 6 à 14 ans).

Les variables étudiées concernaient les données sociodémographiques, les caractéristiques de l'habitat [âge, sexe, fratrie, résidence (rurale, urbaine), nombre de personnes par chambre], les antécédents d'ictère.

La collecte des données a été réalisée à l'aide d'un questionnaire pré établi, administré par des médecins pédiatres qui ont été formés à cet effet. Cinq millilitres du sang ont été collectés dans un tube sec et acheminés au laboratoire de microbiologie de la faculté de médecine. Après centrifugation, le sérum a été mis à -20° C. La présence des IgG anti-HAV a été déterminée par la technique Elisa.

L'analyse des données a fait appel à deux techniques d'analyse statistique. D'une part, les statistiques descriptives ont été utilisées pour calculer des moyennes, des écarts-types et des variances pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives. D'autre part, les tests statistiques ont été utilisés pour identifier les facteurs associés à la séroprévalence de VHA. Il s'agit essentiellement du test du Chi carré et du test de Fisher. Le seuil de signification a été fixé à 5 %. Le logiciel Epi info version 6.04d.fr a été utilisé au cours de l'analyse statistique.

Avant d'administrer le questionnaire, les médecins enquêteurs ont expliqué clairement les objectifs de l'étude aux parents et leur ont demandé d'exprimer clairement leur consentement à participer. La confidentialité et l'anonymat des données ont été respectés.

2. Résultats

L'étude a été réalisée chez 150 enfants, entre 17/02/2005 et 13/02/2006, vivant à Marrakech et sa région. Les résultats ont été récapitulés dans le tableau I.

* Auteur correspondant.
 e-mail : bouskraoui@yahoo.fr

Tableau I
Répartition des enfants selon les variables étudiées

Variables étudiées	Enfants sérologie IgG positive %	Enfants sérologie IgG négative %
Âge :		
- < 2 ans	33,3	66,7
- [2, 6]	49,4	50,6
- > 6 ans	70,3	29,7
Niveau socio-économique :		
- Bas	100	0
- Moyen	46,3	53,7
- Élevé	50	50
Fréquentation des crèches :		
- Oui	54,5	45,5
- Non	33,3	66,7
Fréquentation de l'école :		
- Oui	55,9	44,1
- Non	46,3	53,7
Tableau de la fratrie :		
- < 3	40,6	59,4
- 3 ou plus	58,3	41,7
Ordre dans la fratrie :		
- < 3	50	50
- 3 ^e ou plus	69,4	30,6
Habitat :		
- Urbain	53,6	46,4
- Péri-urbain	46,2	53,8
- Rural	48,5	51,5
Nombre d'habitants sous le même toit :		
- < 5	53,7	46,3
- 5 ou plus	49,5	50,5
Disponibilité de l'eau potable :		
- Oui	48,3	51,7
- Non	68,2	31,8
Disponibilité des toilettes :		
- Oui	51,4	48,6
- Non	44,4	55,6
Type de toilettes :		
- Familiale	54,2	45,8
- Collective	56,5	43,5
Antécédents de baignade :		
- Oui	71	29
- Non	46,6	53,4
Réfrigérateur à domicile :		
- Oui	51,3	48,7
- Non	52,8	47,2

3. Commentaires

Au Maroc, l'épidémiologie de VHA n'est pas bien connue. Dans les pays à forte endémicité, 90 % des enfants sont infectés avant l'âge de 10 ans. Dans chaque pays, la situation socio-économique générale conditionne le niveau d'endémicité du virus, dont dépend l'âge moyen de survenue de l'infection, qui conditionne à son tour l'intensité des signes cliniques [1-4].

En 1977, dans l'agglomération de Tours, une enquête sérologique transversale montrait que 15 % des enfants de 5 ans avaient déjà des anticorps anti-VAH, 45 % à 10 ans et 47 % à 15 ans. À titre de comparaison, une enquête contemporaine au Sénégal montrait que dès l'âge de 4 ans, 100 % des enfants étaient porteurs d'anticorps spécifiques. En France, une part croissante de la population, autrefois immunisée, est devenue réceptive, en particulier l'adulte jeune. L'infection, autrefois presque exclusivement infantile, est devenue une affection de l'adolescent et de l'adulte.

Les pays de forte endémicité sont ceux ayant un niveau socio-économique et d'hygiène plus bas comme dans notre pays. L'infection y survient très tôt dans la vie. Les populations vivant dans ces pays ont donc une immunité anti-VHA fréquente et durable. En Afrique, il a été démontré que 100 % des enfants de plus de 10 ans ont une sérologie reflétant un passé de VHA. Étant donné le jeune âge des sujets au moment de l'infection, celle-ci est habituellement inapparente. Les populations non immunisées traversant ces pays sont en revanche hautement exposées au risque d'infection et à une symptomatologie d'autant plus marquée qu'ils sont plus âgés.

Les progrès de l'hygiène ont considérablement diminué la fréquence de l'hépatite A. Ce sont les enfants dont les familles sont originaires des zones d'endémie ou au contact d'adultes provenant de ces zones d'endémie qui sont principalement exposés actuellement. En France, l'hépatite A paraît comme une maladie de retour [5-8].

Sa prévalence est très élevée au Maroc : 93,8 % des sérums des donneurs de sang contiennent des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite A (VHA). Chez 1330 enfants marocains âgés de 1 mois à 20 ans, une étude non publiée, réalisée par le service des maladies infectieuses à Casablanca, a montré que l'infection par le virus de l'HVA est très précoce, puisque dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans, 57 % des enfants ont des anticorps anti-VHA. Le pourcentage est de 96 % dans la tranche d'âge de 15 à 20 ans.

En Israël, la séropositivité est passée de 64 % en 1977, 46 % en 1987 à 38 % en 1996. Toujours dans le même pays, les enquêtes préliminaires qui ont précédé la vaccination de masse ont montré qu'au cours des épidémies 30 % environ des enfants de moins de 5 ans avaient une hépatite A réelle [9-13].

Ainsi, dans toutes les études, la séroprévalence du VHA semble augmenter avec l'âge comme nous l'avons constaté dans notre travail. L'hépatite A survient sur un mode sporadique ou épidémique. Des cycles épidémiques réguliers survenant tous les 10 ans environ ont été décrits dans les pays développés. L'importance de ceux-ci s'est cependant atténuée depuis le début des années 1980. Dans les pays développés et à développement rapide (Asie du Sud Est...), l'incidence cumulée de l'hépatite A, à un âge donné, a beaucoup diminué pour les générations les plus jeunes comme en atteste la baisse de la prévalence des anticorps anti-VHA retrouvée dans toutes les enquêtes sérologiques chez l'adulte jeune. Cette évolution est liée à l'amélioration des conditions socio-économiques et de l'hygiène mais aussi pour une part à la diminution de la taille des fratries, ce qui réduit le risque de transmission intra-familiale. La baisse de l'immunité naturelle acquise aux âges jeunes de la vie a eu pour conséquence l'augmentation du nombre de sujets susceptibles à l'âge adulte où la maladie est plus souvent symptomatique et sévère que chez les enfants et adolescents. Cette évolution crée donc des conditions favorables à la survenue d'épidémies symptomatiques si le VHA est introduit dans la population adulte (par un sujet contagieux ou un aliment contaminé) et si les conditions de transmission sont réunies (conditions socio-économiques défavorables, hygiène insuffisante...) [10-15].

La séroprévalence dans une famille, quand elle est étudiée, apparaît également liée à l'augmentation de la taille dans la fratrie.

Il existe maintenant un vaccin efficace contre le virus de l'hépatite A (VHA), mais il coûte cher et les recommandations faites par les autorités sanitaires dans la plupart des pays ont un caractère assez restrictif. De nombreux rapports ont été publiés dans le monde sur l'épidémiologie changeante de l'hépatite A et sur sa prévalence. La faible prévalence de l'hépatite A dans les pays occidentaux a entraîné une baisse générale de l'immunité dans la population. Il y a donc lieu de se demander si une vaccination universelle contre l'hépatite A est indiquée. Pour prendre une décision à cet égard, il faut disposer de renseignements sur le taux d'immunité dans la population [10-13].

Dans les pays en voie de développement où l'hépatite A est hyperendémique, la vaccination de masse des très jeunes enfants est la clé de contrôle de l'infection. Cependant, dans ces pays, des obstacles comme le coût du vaccin qui n'est pas négligeable, l'absence de structures, la présence de problèmes sanitaires plus urgents font obstacle à sa généralisation.

Pour déterminer l'âge de la vaccination, il faut balancer entre les avantages de la vaccination à un âge précoce et un âge plus tardif pour démarrer la vaccination. Le faible taux des anticorps est observé à 12 mois suggérant la possibilité de vacciner dès cet âge. Les études cliniques à cet âge suggèrent une bonne réponse et une meilleure tolérance.

Le coût de la stratégie vaccinale systématique versus vaccination uniquement chez les sujets non immuns après sérologie, est moins important dans la population où la séroprévalence est inférieure à 30 %, ce qui est le cas dans les pays industrialisés chez les sujets de moins de 50 ans [2, 6, 10, 11, 14, 15].

Finalement, la stratégie vaccinale est à définir suivant le contexte épidémiologique, les moyens disponibles et les objectifs de santé publique. Dans les pays de forte endémicité pour le virus de l'hépatite A, l'immunité collective développée dès l'enfance rend inutile tout programme vaccinal en l'absence de fourniture d'eau potable et d'assainissement. Avec le développement, la réceptivité croissante des populations à l'infection par le VHA incite à vacciner en priorité les individus les plus exposés, ce qui n'empêche pas une circulation plus au moins occulte du VHA. Une stratégie maximaliste, visant l'éradication de l'hépatite A, peut aussi être discutée : elle passerait par une vaccination généralisée des jeunes enfants, avant l'âge de la vie en collectivité.

Les campagnes systématiques menées dans les pays de forte endémicité ont ciblé essentiellement l'enfant, ce qui permettra de réduire le taux d'incidence même chez l'adulte non vacciné.

Le vaccin contre l'hépatite A sera probablement inclus avant 2010 dans le programme élargi de vaccinations de l'OMS pour les pays en voie de développement.

4. Remerciements

Pour l'APLF qui a fourni les kits de sérologie

Références

1. Sohn YM, Rho HO, Park MS, et al. The changing epidemiology of hepatitis A in children and the consideration of active immunization in Korea. *Yonsei Med J* 2000;41:34-9.
2. Lieberman JM, Chang SJ, Patridge S, et al. Kinetics of maternal hepatitis a antibody decay in infants : implications for vaccine use. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:347-8.
3. Livni G, Plotkin S, Yuhás Y, et al. Seroepidemiology of hepatitis A antibodies among children's hospital staff. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:618-22.
4. Tapia-Conyer R, Santos JI, Cavalcanti AM, et al. Hepatitis in a Latin America: a changing epidemiologic pattern. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:855-9.
5. Moraesdos Santos DC, Souto FJ, Santos DR, et al. Seroepidemiological markers of enterically transmitted viral hepatitis A and E individuals living in a community located in the north area of Rio de Janeiro, RJ, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2002;97:637-40.
6. Gendrel D. Vaccination contre l'hépatite A chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2004;11:1360-6.
7. Fix AD, Martin OS, Gallichio L, et al. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in Santiago, Chile: risk factors and shift in age of infection among children and young adults. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:628-32.
8. Staes CJ, Sclenker TL, Risk I, et al. Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risk factors during a sustained community-wide outbreak. *Pediatrics* 2000;106:E54
9. Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005;294:202-10.
10. Park CH, Cho YK, Park JH, et al. Changes in the age prevalence of hepatitis A virus antibodies : a 10 years cohort studying Junju , South Korea. *CID* 2006;42:1148-50.
11. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ et al. The diverse pattern of hepatitis A epidemiology in the United States – implications for vaccination strategies. *JID* 1998;178:1579-84.
12. Temte JL. Should all children be immunised against hepatitis A ? *BMJ* 2006;332:715-8.
13. Douval B, De Serres G, Ochnio J, et al. Nationwide canadian study of hepatitis A antibody prevalence among children eight to thirteen years old. *Pediatr Infect J child* 2005;24:514-9.
14. Green MS, Aharonowitz T, Shohat T et al. The changing epidemiology of viral hepatitis A in Israel. *IMAJ* 2001;3:347-51.
15. Nelson KE. Global changes in the epidemiology of hepatitis A virus infections. *CID* 2006;42:1151-2.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Hépatites, Vaccin, Voyages

Facteurs limitant les vaccinations de l'enfant voyageur en France : l'exemple de l'hépatite A

Limiting factors of child traveller vaccinations: hepatitis A example

F. Sorge*, N. Guérin, P. Imbert, F. Gay, F. Moulin, C. Laurent, A. Banerjee, F. Khelfaoui, D. Gendrel

Département de Pédiatrie, Hôpital Saint Vincent de Paul, 82 boulevard Denfert-Rochereau, 75014 Paris, France

1. Contexte

Le nombre d'enfants voyageurs vers les pays à haute prévalence d'hépatite virale A (HVA) augmente chaque année [1]. La majorité sont des enfants d'immigrés de ces régions. Les études sérologiques démontrent qu'en France les enfants sont de plus en plus VHA négatif [2]. Ces enfants risquent d'être infectés par le VHA sous une forme symptomatique, rarement fulminante [3], plus fréquemment de manière asymptomatique. De toutes façons ils deviendront vecteurs de cette infection pour les enfants de leur entourage [4] et surtout pour les adultes contacts chez qui l'HVA est plus grave. C'est pour cette raison que la vaccination hépatite A est recommandée par les pédiatres depuis 2004 [5] et les autorités de santé [6] dès l'âge de 1 an en préalable au voyage dans ces régions. Il existe peu de données publiées concernant la couverture vaccinale HVA en France. Nous avons étudié la vaccination HVA d'une cohorte d'enfants de PMI voyageurs durant l'été 2005.

2. Objectifs

Mesurer le taux de proposition par les pédiatres des vaccinations aux enfants partant en voyage dans des régions endémiques de maladies prévenues par une vaccination (HVA, typhoïde, fièvre jaune, méningite, rage). Mesurer le taux d'observance des vaccinations et identifier les facteurs limitant la non observance.

3. Méthode

Une cohorte prospective contrôlée, ouverte et multicentrique d'enfants voyageurs exposés à un voyage dans une région subtropicale a été constituée parmi les consultants des centres départementaux de Protection Maternelle et Infantile (PMI) de 4 départements d'Île de France (Essonne, Hauts-de-Seine, Val-de-Marne et Val-d'Oise). L'étude a été proposée aux pédiatres et aux infirmières des centres de PMI au mois de mai 2005 par le Groupe de Pédiatrie Tropicale (GPTrop) et aux directions de ces services départementaux.

Les enfants « voyageurs » étaient tous les enfants consultants le centre de PMI dont les parents projetaient de les emmener en voyage dans une région « subtropicale » définie géographiquement comme située au sud de la méditerranée, à l'Est de la Turquie (incluse) durant l'été 2005. De façon à constituer un groupe d'enfants « non-voyageurs » d'effectif comparable, à chaque enfant voyageur inclus était apparié, sans critère spécifique, un enfant non exposé restant à domicile ou partant en vacances en région non subtropicale à cette période. Le choix des enfants voyageurs n'était évidemment pas aléatoire. Les informations sur les vaccinations étaient données par le pédiatre et reportées sur 2 questionnaires, un avant le départ (C1) et un au retour de voyage (C2). Le questionnaire (C1) renseignait sur les données socio-démographiques, l'environnement du voyage et les vaccinations à effectuer avant le départ. Le questionnaire (C2) était rempli lors de la première consultation durant les 3 mois suivant le retour du voyage pour renseigner les vaccinations effectuées sur ou pendant le voyage et notées sur le carnet de santé. Les raisons de non proposition ou de non observance des vaccinations étaient recherchées. Les questionnaires C1 et C2 du groupe d'enfants non-voyageurs étaient identiques à ceux des enfants voyageurs hormis les questions relatives au voyage. Les parents étaient invités à consulter huit semaines après C1 pour renseigner le questionnaire C2. Le plan d'analyse comprend une description des caractéristiques sociodémographiques et épidémiologiques des enfants voyageurs, une caractérisation de l'environnement et du lieu de séjour. Le taux de proposition des vaccins a été calculé en tenant compte de l'âge d'indication de chaque vaccin. Un taux d'observance vaccinale a été calculé en rapportant les vaccins réalisés aux vaccins proposés. Le taux de couverture vaccinale a été estimé pour chaque vaccin du calendrier français (vaccins du voyageur exclu) en postulant que les vaccins non requis par les pédiatres en C1 étaient à jour. Pour les vaccins spécifiques au voyage seul les vaccinations effectuées ont été prises en compte pour estimer la couverture vaccinale de la population exposée à chaque risque infectieux. La saisie des questionnaires et les analyses statistiques ont été faites sur le logiciel Excel. Les résultats sont présentés par la moyenne \pm déviation standard (σ) et la médiane. La comparaison bivariée entre les groupes a été faite avec le test du χ^2 .

* Auteur correspondant.
e-mail : freedso@gmail.com

4. Résultats

Dix-sept centres de PMI ont participé à l'enquête sur les 291 qui ont pu être sollicités par les directions des services des 4 départements (taux de participation : 6 %).

4.1. Population

L'échantillon non aléatoire inclus dans l'étude est de 375 enfants. Ils représentent 0,2 % des consultants des centres de PMI des départements participants. Quinze enfants inclus comme voyageurs et qui ne sont finalement pas partis en voyage dans une région subtropicale ont changé de statut et ont été classés parmi les non-voyageurs. Les enfants inclus se répartissent en 197 voyageurs en région subtropicale et 178 non-voyageurs. Le taux de réponse a été de 98 % pour les voyageurs et de 89 % pour les non-voyageurs. Les deux groupes, voyageurs et non-voyageurs subtropicaux, ont des caractéristiques sociodémographiques peu différentes. Leur âge moyen est de 18,5 mois [σ : 14,7 ; extr : 0,4-72 mois]. Le sex ratio est de 1. La fratrie moyenne est de 2,6 enfants (σ : 1,44) et la médiane est de 2 enfants par famille. Les enfants voyageurs et les non-voyageurs diffèrent significativement par leur ethnie. Les voyageurs sont plus souvent d'origine maghrébine ($p < 0,00001$). A contrario les enfants d'origine caucasienne et antillaise étaient majoritairement des non-voyageurs en région subtropicale. Les antécédents de voyage dans une région subtropicale concernent un quart des enfants voyageurs ($p < 0,0003$). Si la majorité des enfants voyageurs subtropicaux appartient à des familles aux revenus faibles (52,8 %), sans surprise, il y a significativement plus d'enfants de familles à revenus élevés parmi les voyageurs ($p < 0,024$) que parmi les non-voyageurs.

4.2. Conseils et réalisations vaccinaux

Le taux de proposition des vaccinations du calendrier vaccinal français n'est pas significativement différent entre les deux groupes, à part celui du vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR, MMR), qui a été un peu plus souvent proposé aux enfants voyageurs ($p < 0,04$). L'observance des vaccinations conseillées du calendrier a été significativement plus importante chez les enfants voyageurs que chez les non voyageurs, en particulier pour le BCG ($p < 0,01$), DTCPhib ($p < 0,021$), ROR ($p < 0,0000001$), et VHB ($p < 0,012$).

Les taux de proposition de vaccin spécifique au voyage subtropical ont été inégaux : le VHA 39/113 (35,4 %), le vaccin contre la typhoïde 16/40 (40 %), le vaccin contre la fièvre jaune 15/20 (75 %), les vaccins méningococciques 8/13 (61,5 %) et le vaccin contre la rage 1/81 enfants partant pendant plus de deux mois. Le taux d'observance de ces conseils vaccinaux a été faible pour le VHA 18/40 (45 %). Le taux de couverture VHA, sous estimant les éventuels séropositifs, est d'environ 16 %. Le taux d'observance pour le vaccin typhoïde est de : 6/16 (37,5 %), son taux de couverture est de 15 %. Par contre, le taux d'observance des vaccinations méningococciques a été double, compte tenu du faible effectif concerné, 5/8 (63 %). Le taux de couverture des vaccins méningococciques était très faible 5/13 (38,5 %). L'observance de la vaccination fièvre jaune a été relativement élevée 13/15 (87 %). Mais le taux de couverture de la vaccination fièvre jaune paraît insuffisante 12/18 (67 %).

4.3. Caractéristiques du séjour

La majorité des enfants a visité le Maghreb (Maroc, Algérie, Tunisie) ou l'Égypte (71 %). Les autres ont séjourné en Afrique subsaharienne (11 %), la péninsule indienne et l'Asie du Sud Est (7 %),

la Turquie (7 %), les Caraïbes et l'Amérique du sud (1,5 %) et enfin les Comores (1,5%). La durée médiane de séjour était de 39 jours, la moyenne a été de 42,5 j (σ : 15,4 jours ; limites : 8-90 j). Ils partaient quasiment tous avec leur(s) parent(s) en vacances. La majorité a résidé dans la famille (93 %). Près de 30 % ont séjourné en milieu rural, 54 % en zone urbaine et 16 % alternativement dans l'un et l'autre environnement.

4.4. Facteurs limitant la vaccination

Selon les pédiatres, les facteurs limitant la proposition du vaccin HVA sont d'abord le coût important du vaccin (40 €), d'autant que la famille est nombreuse, qu'il y a d'autres vaccins à effectuer et parfois une chimioprophylaxie antipaludique à acheter [7]. Les autres raisons sont l'oubli, la conviction que l'HVA est une infection bénigne chez le jeune enfant et plus immunisante que le vaccin, la méconnaissance de l'importance épidémiologique du risque d'HVA. Les facteurs limitant l'observance indiqués par les parents étaient l'absence d'obligation vaccinale, le non remboursement du vaccin HVA, la non-disposition du vaccin à la PMI, le manque de temps.

5. Discussion

Les enfants voyageant dans les pays d'endémicité élevée d'hépatite A sont en majorité des enfants d'immigrés de régions subtropicales. Les enfants caucasiens des centres de PMI voyagent très peu dans ces régions. Le vaccin hépatite A a été peu proposé aux enfants exposés (35,8 % en intention de voyager) et les parents l'ont fait réaliser près d'une fois sur 2.

Certains départements ont mis à disposition des PMI ce vaccin dans une stratégie ciblée comme elle existe en Hollande [8]. Au Chili et dans certains états d'Amérique du Nord la VHA a été incluse dans le calendrier vaccinal de routine pour une raison coût-bénéfice favorable [9, 10].

Le vaccin contre la typhoïde dont la zone de risque de transmission est superposable à celle de l'hépatite A a été un peu plus proposé (40 %). Il est bien sûr contre-indiqué avant l'âge de 2 ans, ce qui exclut la majorité des enfants de la cohorte. Il est d'autre part coûteux (30 €). La majorité des salmonelloses typhi et paratyphi déclarées en France sont importées.

La faiblesse du taux de couverture de la vaccination méningococcique (23 %), malgré un taux d'observance relativement bon : 5/7 (71 %) peut être expliquée, en dehors de la faiblesse de l'effectif, parce que 8 enfants non vaccinés présentaient une contre-indication liée à l'âge inférieur à 2 ans et la saison épidémique était terminée en juin en Afrique de l'Ouest. Cependant le risque de méningite sporadique n'est pas complètement nul.

Le taux d'observance relativement élevé : 11/13 (85 %) de la vaccination fièvre jaune peut être attribué à son obligation pour entrer dans certains pays subtropicaux africains. Son taux de couverture paraît insuffisant : 11/19 (60 %). Elle est recommandée mais n'est pas obligatoire dans quelques pays malgré l'existence du risque de fièvre jaune (Sénégal) et elle n'est pas indiquée avant l'âge de 9 mois et obligatoire avant l'âge d'un an.

Seul parmi les vaccinations du calendrier vaccinal français, le taux de proposition de la vaccination ROR a été significativement plus élevé pour les enfants voyageurs ($p < 0,04$). Les hypothèses explicatives à discuter sont d'abord que la rougeole est notoirement fréquente et grave en Afrique. Ensuite l'âge habituel de vaccination est 12 mois et qu'elle est possible à 9 mois en cas de risque d'exposition, que

représente un voyage dans ces régions. La constatation d'un taux d'observance des vaccinations conseillées du calendrier significativement plus important chez les enfants voyageurs que chez les non voyageurs confirme que l'opportunité du voyage est utilisée pour mettre à jour les vaccinations du calendrier national.

6. Conclusion

Pour améliorer la couverture vaccinale hépatite A des enfants voyageurs et ainsi limiter le risque de réémergence d'épidémie d'HVA dans la population en France, l'information des pédiatres, des infirmières et des parents a besoin d'être améliorée et le prix de ce vaccin devrait devenir abordable pour les familles migrantes qui visitent leur famille dans des pays de forte endémie d'hépatite A, en particulier par sa prise en charge par le système de protection et d'assurance maladie.

Références

1. OMS. Releve Epidemiol Hebd 2000;75:38-44. http://www.who.int/immunization/wer7505Hepatitis%20A_Feb00_position_paper.pdf
2. Buisson Y, Roué R, Molinié C, et al. Hepatitis virus infection in the french army:epidemiology and prophylaxy. In: Buisson Y, Coursaget P, Kane P eds. Enterically transmitted hepatitis virus. La Simarre. Joué-les-tours 1996:78-84.
3. Debray D, Cullufi P, Devictor D, et al. Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology* 1997;26:1018-22.
4. Van Gorkom J, Leentvaar-Kuijpers A, Kool J, et al. Annual epidemics of hepatitis A in four large cities related to holiday travel among immigrant children. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1919-23.
5. Gendrel D. Vaccination contre l'hépatite A chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2004;11:1360-6.
6. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008. *BEH* 2008;25-26:226-36. http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf.
7. Imbert P, Guérin N, Sorge, et al. Enfants voyageurs se rendant sous les tropiques : les vaccins négligés. *Med Trop* 2008;68:231-5.
8. Sonder GJ, Bovée LP, Baayen TD, et al. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands (1992-2004). *Vaccine* 2006;24:4962-8.
9. Quezada A, Baron-Papillon F, Coudeville L et al. Universal vaccination of children against hepatitis A in Chile: a cost-effectiveness study. *Rev Panam Salud Publica* 2008;23:303-12.
10. Rein DB, Hicks KA, Wirth KE, et al. Cost-effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis A in the United States. *Pediatrics* 2007;119:e12-21.

REPRODUCTION IN PROGRESS



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Coliques, Guidance parentale,
Nourrisson, Diététique

Coliques du nourrisson : que proposer en pratique ?

Colicky infant: a proposal for clinical practice

M. Bellaïche

Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

1. Les coliques et les traitements « naturels »

En marge des traitements allopathiques, une étude en double aveugle portant sur 68 nourrissons note une amélioration des coliques chez 17 des 33 nourrissons prenant une tisane à base de verveine, camomille et réglisse contre seulement 9 sur 35 prenant un placebo ($p < 0,01$). Ces végétaux auraient une action antispasmodique [1]. En France, est commercialisée la Calmosine[®], boisson à l'aneth, pour lutter contre les coliques. Nous ne parlerons pas de l'efficacité du produit, mais félicitons-nous du retrait de la carvone (qui appartient à la famille des terpènes, donc un dérivé du camphre !) du produit initialement proposé. Enfin, une étude en double aveugle croisée contre placebo montre une amélioration significative des symptômes des coliques par administration de sucrose, mais elle porte sur un petit effectif (19 nourrissons) et les critères d'amélioration sont subjectifs et sur une très courte durée [2].

2. Coliques et médicaments

La diméthicone (Polysilane[®]) a été largement utilisée en raison de son action sur la production des gaz. Elle entraîne une amélioration dans 2 études contrôlées en double aveugle, mais cet effet n'est pas supérieur à celui obtenu avec un placebo [3, 4]. La triméthutine (Débridat[®]) n'a jamais démontré un rôle thérapeutique. Aucun médicament d'ailleurs, à notre connaissance n'a fait la preuve d'une quelconque efficacité.

3. En pratique

Le premier réflexe est de se fier à la littérature. Ce travail de revue systématique et de méta-analyse a été effectué récemment [5, 6]. Les auteurs estiment quant à la prise en charge comportementale que le « portage » n'a pas d'effet et que les « berceaux à vibrations » n'apportent pas d'amélioration significative. Les méthodes d'évaluation des conseils et de « l'entraînement intensif » des parents sont trop peu fiables pour pouvoir conclure. Les médicaments n'ont aucun intérêt. La diméthicone n'a pas d'efficacité, la dicyclomine n'est pas commercialisée et la méthylscopolamine a trop d'effets secondaires. Reste la prise en charge diététique :

le régime d'éviction des protéines du lait de vache (PLV) chez la mère qui allaite est très discutable, le lait enrichi en fibre et le lait enrichi en lactase n'ont pas démontré d'efficacité patente ; le lait sans PLV représente un essai thérapeutique souhaitable (le lait de soja n'ayant sa place qu'en deuxième intention). Nous proposons donc un canevas plus qu'un guide de consultation.

La première étape consiste en un examen clinique soigneux et une écoute attentive de la description des coliques et de l'attitude des parents vis-à-vis du symptôme. Ces consultations se prolongent donc souvent. Une fois les diagnostics différentiels éliminés, il s'agit d'informer la famille de la nature bénigne des coliques et de leur caractère transitoire. Ne confondons pas bénignité et réalité du vécu douloureux à l'origine d'une attitude médicale trop désinvolte. Seul un discours initialement emphatique permettra en la partageant de gérer l'anxiété parentale. Car, rassurer n'est pas une prescription facile, d'autant plus qu'on ne peut jurer de l'efficacité constante de tel ou tel traitement. Le « portage » n'est pas efficace dans les méta-analyses. Toutefois, Taubman [7] a montré que les conseils prodigués aux parents sont plus efficaces que les changements alimentaires, qui eux sont efficaces dans les études.

Ensuite, la prise en charge diététique sera guidée par les éventuels symptômes associés du nourrisson. S'il présente des régurgitations fréquentes, un lait pré-épaissi sera prescrit ; en cas de constipation une formule adéquate sera proposée. En cas d'antécédents d'atopie familiale ou personnelle, un régime avec un hydrolysât poussé sans PLV doit être discuté.

À la fin de l'entretien, une figure triangulaire est proposée avec comme 3 angles : le bébé, l'environnement et les troubles fonctionnels intestinaux. On propose aux parents de situer leur enfant dans ce triangle. Ce schéma a l'avantage de faire reprendre la main aux parents, d'avoir un dessin de l'évolution au fil des consultations (on refait le schéma à chaque consultation) et de mieux comprendre le phénomène, donc de maîtriser la situation qui de fait est moins anxiogène. Les bébés pleurent parfois tout autant, mais ces pleurs sont mieux tolérés.

Références

1. Weizman Z, Alkrinawi S, GolfarBD, et al. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr* 1993;122:650-2.
2. Markestad T. Use of sucrose as a treatment for infant colic. *Arch Dis Chil* 1997;76:356-8.
3. Metcalf TJ, Irons TG, Sher LD, et al. Simethicone in the treatment

* Auteur correspondant.
e-mail : marc.bellaïche@rdb.aphp.fr

- of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicentric. *Pediatrics* 1994;94:29-33.
4. Danielsson B, Hwang CP. Treatment of infantile colic with surface active substance (simethicone). *Acta Paediatr Scand* 1985;74:446-50.
 5. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, et al. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998;316:1563-9.
 6. Garrison M, Christakis D. A systematic review of treatment for infant colic. *Pediatrics* 2000;106:184-90.
 7. Taubman B. Parental counseling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 1988;81:756-61.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Douleurs abdominales,
Troubles fonctionnels gastro-intestinaux,
Intestin irritable, Dyspepsie

Douleurs abdominales récurrentes, syndrome de l'intestin irritable ou dyspepsie chez l'enfant

Children's recurrent abdominal pain-related irritable bowel
syndrome or dyspepsia

J.-P. Chouraqui*, N. Thomassin

*Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, Clinique Universitaire de Pédiatrie,
Pole couple-enfant, CHU de Grenoble, 38043 cedex, France*

Pathologie extrêmement commune, les douleurs abdominales récurrentes de l'enfant (DAR) représentent très certainement l'un des problèmes les plus difficiles et les plus déroutants auxquels le praticien doit faire face en pratique courante, d'autant qu'elles induisent des coûts directs (actes divers) et indirects (absentéisme) non négligeables, sans compter les conséquences sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage familial. Depuis la description initiale d'Appley, il y a plus de 40 ans, cette entité sémiologique a fait l'objet de diverses classifications réévaluées en 2006 par un groupe de travail pédiatrique de consensus international, sous la dénomination de Rome III [1]. La relation entre ces DAR et syndrome de l'intestin irritable (SII) est mise en exergue depuis de très nombreuses années. Le SII fait partie du cadre plus général des troubles fonctionnels intestinaux (TFI), qui sont la résultante de différents composants pouvant interagir entre eux : hypersensibilité viscérale, inflammation, dysmotricité, perturbation du microbiote intestinal, et dysrégulation de l'axe cerveau-intestin [1-4], sans oublier les facteurs héréditaires et la fréquence des troubles anxieux et/ou dépressifs [4, 5].

Quoiqu'il en soit, le diagnostic de certitude d'un trouble fonctionnel gastro-intestinal à l'origine de douleurs récurrentes reste un diagnostic d'élimination reposant essentiellement sur les données de l'interrogatoire, l'analyse des caractéristiques des symptômes décrits et la négativité de l'examen clinique. Deux impératifs émergent de ce fait :

- ne pas commettre une erreur de diagnostic par défaut, car les mêmes symptômes peuvent être le fait d'une pathologie organique latente. C'est l'évolution, faisant apparaître des signes d'organicité, qui amènera à revoir le diagnostic initial de « fonctionnel » ;
- ne pas commettre une erreur de diagnostic par excès, en découvrant fortuitement, à l'occasion d'examens complémentaires non justifiés, une anomalie en fait asymptomatique (par exemple une lithiase vésiculaire découverte par échographie systématique ou des ganglions mésentériques tout à fait banaux...).

Enfin, il faut insister sur le fait que l'absence d'étiologie retrouvée et l'appellation « fonctionnel » ne signifient en aucun cas que les douleurs dont se plaint l'enfant ne sont pas réelles.

1. Épidémiologie

Les DAR représentent 1 à 4 % des consultations pédiatriques [1, 4]. 13 à 17 % des collégiens et lycéens Nord-américains se plaignent de douleurs abdominales hebdomadaires tandis que 6 % des collégiens et 14 % des lycéens ont les critères de SII de l'adulte. Certains auteurs estiment même que les DAR affectent jusqu'à 34 % des enfants d'âge scolaire.

Nombreux parmi ces enfants gardent des DAR plus de 5 ans après leur évaluation initiale [6] et 61 % d'entre eux ont des symptômes compatibles avec le diagnostic de SII plus de 20 ans après.

2. Diagnostic

Les causes possibles de douleurs abdominales récidivantes sont extrêmement nombreuses. L'anamnèse et l'examen permettent d'orienter le diagnostic ; les hypothèses qui découlent de l'analyse sémiologique orientent les éventuels examens paracliniques, en cas de doute vis-à-vis d'une cause organique (Tableau I). Des douleurs récurrentes isolées feront évoquer un TFI. La suspicion d'une malabsorption des sucres (lactose ou fructose) fera pratiquer une Breath-test avec le sucre incriminé en sachant par ailleurs que chez les sujets adultes présentant un intestin irritable il a pu être montré l'existence d'une fermentation colique anormale avec production d'hydrogène et/ou de méthane sous alimentation habituelle [7]. L'évolution souvent favorable peut s'étaler sur plusieurs mois voire années et perturber sérieusement la vie scolaire et familiale.

3. Entités reconnues

3.1. La dyspepsie fonctionnelle

Cette entité a peu été décrite en pédiatrie et les critères rapportés correspondent à ceux définis chez l'adulte pour la dyspepsie non-

* Auteur correspondant.
e-mail : JPChouraqui@chu-grenoble.fr

ulcéreuse [1] (Tableau II). Sa prévalence serait de 0,3 % des enfants consultant en soins primaires. Elle peut faire suite à une affection virale. Elle peut mimer une authentique affection à *Helicobacter pylori*. Si les douleurs sont rythmées par les repas, réveillent l'enfant la nuit, s'accompagnent de nausées ou de vomissements voire d'une altération de l'état général, ou si elles résistent à un traitement anti-acide ou récidivent après son interruption, une endoscopie est à réaliser, ainsi éventuellement que la recherche d'*Helicobacter pylori* par breath-Test à l'urée marquée ou recherche d'antigène dans les selles. La dyspepsie fonctionnelle est associée à un ralentissement de la vidange gastrique avec une hypo-motricité-antrale post-prandiale. D'autres études ont pu montrer chez l'enfant des anomalies en électro-gastrographie (tachy-gastrie ou brady-gastrie). Le traitement pourra associer des mesures diététiques (suppression de la caféine, éviter les repas gras et épicés), un prokinétique et un anti-acide, mais aucune étude n'a été menée chez l'enfant.

Tableau I
Signes d'alerte devant faire évoquer une affection organique

– Une douleur latéralisée plutôt que diffuse ou péri-ombilicale	– Une diarrhée
– Des douleurs nocturnes	– Une hématomérose, un méléna ou des rectorragies
– Une asthénie	– Une pâleur, un ictère, une conjonctivite, des ulcères buccaux de type aphtes, un érythème nouveau
– Une inappétence chronique	– Des aphtes buccaux
– Un amaigrissement franc, voire un retard de croissance	– Un hippocratisme digital
– Un retard pubertaire	– Une hépatomégalie ou une splénomégalie
– Des nausées ou des vomissements	– Des douleurs articulaires ou une arthrite
– Une dysphagie	– L'existence de lésions péri-anales
– Une température supérieure à 38 °C	

Tableau II
Critères diagnostiques de Rome III pour la dyspepsie et le SII

Dyspepsie fonctionnelle

Survenue au moins une fois par semaine depuis au moins 2 mois de :

- Pesanteur ou douleurs persistantes ou récurrentes sus-ombilicales
- Non améliorées après défécation, ni en relation avec une modification du transit (fréquence ou consistance des selles)
- Non expliquées par un processus anatomique, inflammatoire, métabolique ou néoplasique

Syndrome de l'Intestin irritable

Survenue au moins une fois par semaine depuis au moins 2 mois de :

- Inconfort abdominal ou douleurs abdominales associés à 2 des critères suivants au moins lors de 25 % des épisodes :
 - Améliorés par la défécation
 - Début concomitant d'une modification du nombre de selles
 - Début concomitant d'une modification de l'aspect des selles
- En l'absence de processus anatomique, inflammatoire, métabolique ou néoplasique

3.2. Syndrome de l'intestin irritable (SII)

Sa prévalence serait de 0,2 % des enfants consultant en soins primaires [1]. Les symptômes associés qui doivent amener à considérer ce diagnostic sont ceux d'une perturbation du transit : fréquence des selles augmentée au-delà de 4 par jour, ou au contraire diminuée en deçà de 2 par semaine, modification de leur aspect qui est devenu plus dur, pouvant former des scybales ou au contraire plus mou voire liquide ou glaireux. Il peut également s'agir d'envie impérieuse ou de sensation d'évacuation incomplète, de l'émission de gaz ou de l'existence d'un météorisme fréquent [1]. Ceci pourra amener à distinguer ceux chez qui la dominante est la constipation de ceux où il s'agit plutôt de diarrhée, l'alternance entre les deux étant assez fréquente. L'interrogatoire et l'examen clinique élimineront toute arrière pensée d'organicité (Tableau I). La notion d'hypersensibilité viscérale a été documentée chez l'enfant présentant un SII [1]. Elle semble post-inflammatoire (infection, allergie) et associée à une dysmotricité : survenue de bouffées d'activités rythmiques contractiles au niveau du grêle, indépendamment des complexes moteurs migrants de type III. La motricité intestinale est augmentée par le stress en cas de SII. Chez l'adulte, le SII est associé à une hypersensibilité au stress avec une grande fréquence d'antécédent d'anxiété, de dépression (50 %) et chez la femme d'antécédent d'abus sexuel dans l'enfance ou à l'âge adulte (jusqu'à 40 % dans certaines études).

La prise en charge de ce type de patient consiste avant tout à rassurer la famille et le patient et à envisager d'aborder les facteurs de stress et d'anxiété qui peuvent interférer avec les crises. En dehors d'un traitement symptomatique, reposant sur certains antispasmodiques ou régulateurs du transit ou la prise en charge d'une constipation, aucune thérapeutique n'a réellement fait l'objet d'essai contrôlé chez l'enfant et donc fait la preuve de son efficacité [8].

3.3. Autres causes fonctionnelles

Les douleurs abdominales dites fonctionnelles correspondent aux patients qui ne présentent pas tous les critères permettant d'identifier une dyspepsie ou un SII [1, 2]. Ces douleurs sont généralement péri-ombilicales ou épigastriques sans relation avec les repas ni l'émission de selles et s'associent assez souvent à des accès de pâleur, une inappétence transitoire, sensation de vertige, nausée, asthénie, des céphalées mal étiquetées. Ce syndrome concerne plus volontiers les filles (sex ratio 1,3) entre 4 et 14 ans. Très souvent on retrouve un contexte particulier : conflit familial, séparation, problème scolaire ou au contraire perfectionnisme, stress environnemental.

Les migraines abdominales : patients présentant des douleurs abdominales intenses, invalidantes, durant au moins une heure, avec des périodes d'accalmie intermédiaires de plusieurs semaines. Ces douleurs sont associées avec au moins deux des signes suivants : anorexie, nausées, vomissements, céphalées, photophobie, pâleur. Bien entendu aucune cause organique n'est envisagée [1, 9].

4. Conclusion

Les douleurs abdominales récurrentes s'intègrent donc le plus fréquemment, en dehors de rares causes organiques retrouvées, dans l'entité générale des troubles fonctionnels gastro-intestinaux. Il s'agit maintenant d'entités relativement bien définies cliniquement, même si la frontière entre chaque entité n'est pas toujours nette.

Références

1. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
2. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Chronic Abdominal Pain. Hepatology and Nutrition. Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics* 2005;115:370-81.
3. Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L, et al. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. *J Pediatr* 2001;139:838-43.
4. Carvalho RS, Michail S, Ashai-Khan F, et al. An update on pediatric gastroenterology and nutrition: A review of some recent advances. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38:204-28.
5. Youssef NN, Atienza K, Langseder AL, et al. Chronic abdominal pain and depressive symptoms: analysis of the national longitudinal study of adolescent health. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:329-32.
6. Walker LS, Guite JW, Duke M, et al. Recurrent abdominal pain: a potential precursor of irritable bowel syndrome in adolescents and young adults. *J Pediatr* 1998;132:1010-5.
7. King TS, Elia M, Hunter JO. Abdominal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998;352:1187-9.
8. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, et al. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003017.
9. Russell G, Abu-Arafeh I, Symon DN. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Paediatr Drugs* 2002;4:1-8.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Douleurs abdominales, Troubles
fonctionnels gastro-intestinaux

Prise en charge des douleurs abdominales secondaires aux désordres fonctionnels gastro-intestinaux

Management of abdominal pain in functional disorders of the gut

M. Scaillon

Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, 15, avenue J.-J. Crocq, 1020 Bruxelles, Belgique

La deuxième version pédiatrique des critères de Rome (Rome III) définit les différentes catégories de troubles fonctionnels. Sa classification concernant l'enfant et l'adolescent (H), comporte un sous chapitre (H2) intitulé : *Abdominal pain-related FGID*, définissant la dyspepsie fonctionnelle (H2a), le syndrome de l'intestin irritable (H2b), la migraine abdominale (H2c), la douleur abdominale fonctionnelle (H2d) et le syndrome de douleur abdominale fonctionnelle (H2d1) [1].

Une enquête récente de l'*American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* rapporte que pour 16 % des pédiatres généralistes interrogés, le diagnostic de douleurs abdominales digestives chroniques fonctionnelles (DACF) est peu clair, sans critères rigoureux, souvent frustrant et chronophage. Il est vrai que l'ambiguïté existe dans la littérature et que pour beaucoup de praticiens, le terme DACF sous entend douleurs psychologiques et liées au stress. Cependant, même si ces patients et leurs parents semblent présenter des profils anxieux et dépressifs et rapportent plus souvent des plaintes diverses comme des céphalées, des nausées et vomissements, de l'anorexie, des troubles du transit des matières ou des gaz que les familles qui ne se plaignent pas de DACF, ces notions ne permettent ni de distinguer les origines fonctionnelles des origines organiques, ni de banaliser la situation en renvoyant la famille à ses problèmes. Certains signes d'alarme doivent nous inciter à la prudence et à la poursuite d'examen, nous devons exclure raisonnablement les diagnostics organiques et découvrir des facteurs qui exacerbent les plaintes. Pour les patients et leurs parents, notre crédibilité dépend de la rigueur de notre approche. Le choix même du titre « prise en charge » indique que de telles douleurs, secondaires aux désordres fonctionnels digestifs méritent plus que la prescription d'une drogue.

1. Origine des douleurs

Après avoir mis en cause des troubles moteurs et psychiatriques, on tend actuellement à considérer que c'est la sensibilité à des

stimuli physiologiques, pathologiques ou psychologiques plus que la réactivité du tube digestif qui est à l'origine des douleurs fonctionnelles.

La neurogastroentérologie nous apprend les relations complexes et bidirectionnelles, entre intestin et cerveau, entre systèmes nerveux entérique, autonome et central. Des processus inflammatoires divers (infectieux, allergiques, inflammatoires non spécifiques) peuvent être à l'origine d'une perturbation de la sensibilité du tube digestif à certains stimuli, provoquant une hypersensibilité des afférences et donc une hyperalgie viscérale [2]. Il n'est en effet pas rare de voir, dans ces circonstances, des infiltrats inflammatoires muqueux discrets, non spécifiques. L'activation de mastocytes, d'éosinophiles et la libération de substances bioactives seraient alors à l'origine des plaintes. Les altérations de la microflore et de l'équilibre de la balance des gaz sont également mises en cause pour certains patients. Des recherches récentes ont démontré l'importance du polymorphisme de gènes impliqués dans l'action de neurotransmetteurs ou de neuromodulateurs du cerveau et du tube digestif (la sérotonine, la cholécystokinine, le TNF...) qui expliquerait les prédispositions familiales à ces troubles fonctionnels. L'explication des voies de transmission des messages douloureux sort du cadre de cet exposé, toutefois, connaître les hypothèses actuelles sur la physiopathologie des DACF permet d'expliquer, au patient et à sa famille, la réalité et la complexité de la situation mais aussi son caractère bénin, ainsi que la possibilité de ne pas la subir passivement. Les nouvelles connaissances des mécanismes et les techniques d'exploration de la douleur chronique permettent de viser de nouvelles cibles thérapeutiques.

2. Prise en charge

Par des examens dont le choix dépendra de l'anamnèse et de l'examen physique, mais aussi du niveau d'anxiété et d'invalidité engendré par les douleurs, nous tenterons d'éliminer des pathologies organiques, anatomiques, métaboliques, infectieuses, inflammatoires ou néoplasiques. Parallèlement, nous devons écouter, écouter, écouter, expliquer, chercher à atténuer la douleur, qui est réelle, et éviter les retombées psychosociales pour l'enfant et sa famille. Les études rigoureuses sur les effets des drogues

* Auteur correspondant.
e-mail : Michele.scaillon@huderf.be

manquent certainement et la diversité des approches paramédicales rend leur appréciation difficile. Sachant que plusieurs processus physiopathologiques sont évocables, que l'organe digestif « cible » n'est pas toujours le même et que des facteurs génétiques, exogènes, inflammatoires, psychologiques viennent provoquer, entretenir ou modifier les plaintes, on comprendra que plusieurs abord thérapeutiques soient possibles, éventuellement simultanément.

2.1. Hygiène de vie et diététique

Toute intervention sur des facteurs exogènes peut améliorer le confort des patients. L'aménagement des horaires et une réorganisation du rythme de vie respectant les besoins physiologiques et psychologiques de l'enfant sont discutés avec les parents. L'anamnèse diététique met parfois le doigt sur des excès ou des insuffisances dans les choix de la nourriture ou des boissons. Une allergie, une intolérance au gluten, une maldigestion du lactose peuvent être objectivées par des examens spécifiques. La malabsorption du sorbitol ou du fructose est parfois en cause. Des conseils diététiques, ainsi justifiés, peuvent être alors donnés. Chez ces patients, les conséquences de la fermentation (effet osmotique, distension par les gaz) initieraient une séquence de phénomènes dont la douleur serait une des expressions, évocable par ailleurs par d'autres stimuli. De la même manière, le contrôle d'une constipation, par un réajustement du régime et du comportement défécatoire, peut atténuer les plaintes douloureuses. La revue Cochrane des études portant sur l'efficacité des mesures diététiques dans les DACF n'a cependant pas apporté de preuves satisfaisantes [3].

2.2. Abord psychosocial

Si la récente revue Cochrane [4] conclut à la faiblesse des méthodologies et à l'hétérogénéité des situations cliniques reprises dans les études, elle consent à admettre l'aide apportée par les thérapies comportementales et cognitives. D'autres abords sont possibles tel le biofeedback, les massages, la sophrologie, l'ostéopathie... Il existe des publications sur l'usage de l'hypnose dans des situations douloureuses ; son succès avec les patients d'âge pédiatrique, très suggestibles, est connu [5]. Cependant, une fois encore, la revue Cochrane reproche la pauvre qualité des études [6].

Du point de vue du pédiatre, il reste essentiel de préserver une relation de confiance entre le praticien et le patient dans un abord si possible systémique. Ces consultations sont un investissement de temps et de personne récompensé par la création d'un espace de créativité commun. Il est important d'impliquer l'enfant dans son traitement en tenant compte de ses observations, ses initiatives et ses changements de comportement, bref de l'aider à une sorte de prise de conscience. Le patient sera responsabilisé et souvent tirera profit de la tenue d'un « journal de bord » dans lequel il rapportera ses plaintes, ses efforts pour appliquer les consignes, ses observations quant aux événements particuliers de sa vie privée. Il sera encouragé à participer aux activités attendues des enfants de son âge ainsi qu'à découvrir les bénéfices d'autres réactions d'adaptation aux contraintes de la vie sociale, scolaire ou familiale [7]. Le pédiatre en particulier, doit être conscient de l'importance de la nécessité d'agir rapidement pour que, enfant et parents, se rendent compte de l'impact de leur attitude vis-à-vis des plaintes tant pour le patient dans l'enfance qu'à l'âge adulte.

2.3. Médicaments

Des traitements directement dirigés contre la douleur viscérale sont régulièrement prescrits (anti cholinergiques, antispasmodiques, inhibiteurs de la pompe à proton, adsorbants des gaz et laxatifs). Des antispasmodiques anticholinergiques ou antimuscariniques (Bromure de buthyloscinehyoscyamine, phloroglucinol, dicyclomine, cimétropium) ainsi que des myorelaxants agissant sur les muscles lisses (mébévéline, trimébutine, pinavérine, octyloonium bromide) quoique prescrits depuis longtemps n'ont été que peu et mal étudiés. La revue Cochrane sur l'efficacité des mesures pharmacologiques sur les DACF de l'enfant n'a retenu que 3 études comparant l'effet d'une drogue à celle d'un placebo. Les drogues étudiées : l'huile de menthe chez 50 enfants souffrant de douleurs abdominales récurrentes ou d'intestin irritable, la famotidine chez 25 enfants souffrant de douleurs abdominales récurrentes et de dyspepsie, ne sont pas souvent prescrites dans nos régions et ne montrent pas de nette efficacité [8]. Occasionnellement, des antidépresseurs tricycliques sont prescrits à petites doses. On postule qu'ils agissent comme modulateurs des perceptions centrales et périphériques de la douleur, calment les troubles psychiatriques et améliorent la motricité digestive en agissant sur les neurotransmetteurs. L'implication de pullulations microbiennes est controversée et, dans ces cas, le bénéfice d'antibiothérapies n'est donc pas démontré. L'action favorable des probiotiques est vraisemblable mais leur efficacité respective est actuellement difficile à prouver. Le traitement des migraines abdominales comporte, à titre de traitement de fond, des drogues comme le pizotifen, le propranolol, le cyproheptadine et les triptans ; le sumatriptan intra nasal pourrait arrêter les attaques mais son usage n'est pas reconnu chez l'enfant [9].

3. Conclusion

Les praticiens prescrivent des drogues et des thérapies aux enfants souffrant de DACF, mais peu d'études prouvent leur efficacité. Malgré la meilleure compréhension des divers mécanismes qui peuvent provoquer ces DACF, aucune thérapie nouvelle n'a vraiment émergé, en particulier en pédiatrie. Les 5-HT₃ antagonistes (alosetron), les 5-HT₄ antagonistes ou agonistes, les associations de 5-HT₄ agonistes/5-HT₃ antagonistes, les modulateurs adrénergiques (clonidine), la somatostatine et analogues, les opiacés et cannabinoïdes, les antagonistes des récepteurs CRH sont des catégories de drogues encore à l'étude [10]. Une prise en charge holistique de ces patients est sans doute encore pour longtemps la seule attitude à recommander. On peut espérer que la classification de Rome III est un outil qui permettra, lors des études à venir, de comparer des groupes de patients fonctionnels plus homogènes et de mieux évaluer la pertinence de leur prise en charge.

Références

1. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
2. Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002;360:555-64.
3. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD003019.

4. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, et al. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD003014.
5. Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC, et al. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2007;133:1430-6.
6. Webb AN, Kukuruzovic RH, Catto-Smith AG, et al. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17:CD005110.
7. Levy RL, Langer SL, Whitehead WE. Social learning contributions to the etiology and treatment of functional abdominal pain and inflammatory bowel disease in children and adults. *World J Gastroenterol* 2007;13:2397-403.
8. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, et al. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD003017.
9. Russell G, Abu-Arafeh I, Symon DN. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Paediatr Drugs* 2002;4:1-8.
10. New Insights into functional abdominal pain and Irritable bowel syndrome in children. A multidisciplinary approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:679-715.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Ulcères gastro-duodénaux

Ulcères et érosions gastro-duodénaux chez l'enfant

Gastro-duodenal ulcers and erosions in children

P. Bontems*, N. Kalach

Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Université Libre de Bruxelles, 15, avenue J.-J.-Crocq, 1020 Bruxelles, Belgique

1. Cas cliniques

Un garçon de 13 ans est adressé pour douleurs épigastriques et perte d'appétit depuis 3 mois. Il présente un antécédent de reflux gastro-oesophagien, ne prend pas de médicament, ses parents sont nés en Belgique comme lui, mais la famille est d'origine italienne. Il vit à 20 km de la frontière française. Son milieu social est excellent, ses parents ont poursuivi des études après le bac, ils ont divorcé il y a 4 ans en gardant des liens parentaux adéquats dans un système de garde partagée. Son régime alimentaire est libre et « standard » pour un adolescent, c'est-à-dire avec boissons gazeuses et sauces diverses. À l'endoscopie on note des lésions érosives éparses dans l'estomac et un ulcère pré-pylorique. La recherche de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) s'est avérée négative.

Une fille d'origine Africaine âgée de 14 ans se plaint de fatigue depuis plusieurs semaines. Elle ne présente aucun symptôme digestif : ni douleur, ni vomissement, ni hématurie, ni méléna ou sang dans les selles. Le pédiatre demande une prise de sang qui révèle néanmoins une anémie à 6 g/dl et une microcytose. La gastroscopie met en évidence un volumineux ulcère creusant sur la petite courbe de l'estomac et une infection par *H. pylori*.

2. Introduction

« Un ulcère à son âge ! Comment est-ce possible ? »

C'est la réaction la plus courante que l'on peut entendre, tant de la part de la famille que des professionnels de la santé. Il y a 3 aspects à cette interrogation : le premier aspect c'est la fréquence des lésions gastro-duodénales chez l'enfant, le deuxième c'est la cause de ces lésions et le dernier c'est le risque de récurrence après traitement par un inhibiteur de la pompe à proton.

3. Fréquence des ulcères et des érosions gastro-duodénales chez l'enfant

Les deux causes principales d'ulcères gastro-duodénaux chez l'adulte sont l'infection par *H. pylori* et les effets indésirables de certains médicaments comme les anti-inflammatoires. Les premières données sur la fréquence de ces lésions chez l'enfant

sont donc bien logiquement parues dans la littérature scientifique portant sur l'infection par cette bactérie en Pédiatrie. Une réponse immunitaire inadéquate est probablement responsable de ces lésions [1].

Ces premières études épidémiologiques chez l'enfant montrent que 10 à 20 % des enfants référés pour une gastroscopie et qui sont infectés par *H. pylori* présentent des ulcères dans l'estomac ou le duodénum [2-7]. Dans une grande étude multicentrique prospective européenne, comprenant plus de 1200 enfants symptomatiques infectés par *H. pylori*, un ulcère gastrique ou duodénal a été trouvé lors de l'endoscopie chez 3,5 % des enfants de moins de 6 ans, chez 4,6 % des enfants âgés de 6 à 11 ans, mais chez 10,4 % de ceux âgés de plus de 12 ans [8].

Des ulcères peuvent également se produire en l'absence d'infection par *H. pylori*, en particulier les enfants qui reçoivent des anti-inflammatoires non stéroïdiens [9]. Les autres causes de lésions peptiques dans l'estomac et le duodénum sont le stress, divers agents exogènes ou des conditions sous-jacentes telles que la maladie de Crohn.

Une étude prospective récente menée dans 14 pays européens et la Russie, évalue la fréquence de lésions ulcérées ou érosives dans l'estomac et le duodénum et analyse les différents facteurs de risque associés [10]. Il a ainsi été montré dans une population de 1443 enfants que 10,6 % des enfants référés pour endoscopie du tube digestif supérieur présentaient des lésions érosives ou ulcérées de la muqueuse de l'estomac ou du duodénum. Les enfants âgés de 10 à 18 ans présentent un risque accru comparativement aux enfants de moins de 10 ans (risque relatif de 2,1). Les facteurs de risque d'ulcère retrouvés dans cette population seront décrits dans le prochain chapitre. Il y a une importante variation géographique dans la fréquence des ulcères (97/749 dans les 3 centres russes, 56/694 dans les autres centres) ainsi que dans leurs causes.

4. Causes des ulcères et des érosions gastro-duodénales chez l'enfant

H. pylori est une bactérie gram négatif qui colonise la muqueuse de l'estomac et qui peut être la cause de certaines gastrites, d'ulcères gastriques ou duodénaux et même de cancers [11]. Le mécanisme de transmission n'est pas bien connu, mais cette bactérie se transmet exclusivement entre êtres humains, souvent entre personnes proches [12]. Il est admis que *H. pylori* est acquis le plus souvent durant l'enfance. Si l'infection n'est pas traitée, elle

* Auteur correspondant.
 e-mail : patrick.bontems@huderf.be

persiste toute la vie. Un environnement socio-économique faible au cours de l'enfance est un facteur de risque d'acquisition bien documenté [13].

Chez l'enfant comme chez l'adulte, une infection par *H. pylori* est plus fréquente en cas d'ulcère duodénal que d'ulcère gastrique (62 vs 20 %, $p < 0,001$) [4]. Toutefois, dans un autre article, une infection par *H. pylori* a été détectée chez seulement 3 (27 %) des enfants présentant un ulcère duodénal [6]. Dans l'étude prospective citée précédemment [10], une infection par *H. pylori* est présente en Russie chez 88/97 enfants (90 %) avec des ulcères ou des érosions gastro-duodénales, mais seulement chez 15/56 enfants (27 %) dans les autres pays européens. Les principales indications de l'endoscopie sont les douleurs épigastriques ou abdominales (24 %) et la suspicion de reflux gastro-oesophagien (15 %). Une sensibilité épigastrique à la palpation abdominale, une hémartémèse, un méléna ou un retard de croissance sont des signes cliniques significativement associés à la présence d'un ulcère ou d'une érosion. Par contre, le sexe, le niveau socio-économique et le mode de vie (tabac, alcool, drogue) ne sont pas des facteurs de risque d'ulcère dans cette étude [10].

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens est considérée comme un important facteur de risque de lésions des muqueuses gastro-intestinales chez l'adulte mais aussi chez l'enfant. Dans l'étude européenne [10], l'ingestion de médicaments gastrototoxiques pendant les 4 semaines précédant l'endoscopie n'a toutefois été signalée que chez 29/56 enfants européens (51 %), dont AINS 8/56 (14 %) et stéroïdes 5/56 (9 %). La prise occasionnelle d'alcool et la consommation de tabac ont été signalées dans 7 (12 %) et 3 cas (5 %) respectivement. Ces différents facteurs ne semblent dès lors que peu influencer la pathogenèse des ulcères ou des érosions dans la population étudiée. La prise d'antagoniste-H₂ ou d'inhibiteur de la pompe à proton pouvant masquer des lésions avant l'endoscopie est rapportée chez 6/56 et 8/56 enfants respectivement.

5. Risque de récurrence

Il n'y a aucune étude valable sur le risque de récurrence d'ulcères gastro-duodénaux en Pédiatrie. Dans mon expérience personnelle, les récurrences se sont avérées rares.

6. Traitement

L'utilisation d'un inhibiteur de la pompe à proton est le traitement qui offre un soulagement des symptômes le plus rapidement ainsi que le taux de guérison le plus élevé. Une durée de traitement de 4 à 8 semaines sera nécessaire et une endoscopie de contrôle est justifiée à l'issue de cette période. Notons toutefois qu'il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces indications en pédiatrie en raison de l'absence d'étude contrôlée. Il convient également de traiter les causes d'ulcère qui auront pu être identifiées : arrêt des traitements non nécessaires, utilisation préférentielle de paracétamol à la place des anti-inflammatoires comme l'ibuprofène, éradication de l'infection à *H. pylori* [14, 15].

7. Conclusions

L'objectif principal de cet article est de démontrer que la fréquence des ulcères et des érosions gastro-duodénales est plus élevée en

pédiatrie que généralement admise. Les causes de ces lésions sont diverses, encore mal connues et surtout non identifiées une fois sur deux. Le risque de récurrence est probablement faible.

Il serait inutile de pratiquer une gastroscopie dès qu'un enfant se plaint de douleurs abdominales. En revanche, nous pensons qu'il serait préférable de ne prescrire en première intention que des pansements gastriques (hydroxydes d'Al, Alginate) et des conseils diététiques (absence de boissons gazeuses, exclusion des plats épicés et aliments acides) en cas de douleurs épigastriques. En cas d'échec de ces mesures, réexaminer l'enfant et le diriger éventuellement vers un centre d'endoscopie avant la prescription d'antagoniste H₂ ou d'inhibiteurs de la pompe à proton qui vont masquer les lésions, permettra une prise en charge spécifique.

Références

- Bontems P, Robert F, Van Gossum A, et al. Helicobacter pylori modulation of gastric and duodenal mucosal T cell cytokine secretions in children compared with adults. *Helicobacter* 2003;8:216-26.
- Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995;273:729-34.
- Nijevitch AA, Sataev VU, Vakhitov VA, et al. Childhood peptic ulcer in the Ural area of Russia: clinical status and Helicobacter pylori-associated immune response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:558-64.
- Roma E, Kafritsa Y, Panayiotou J, et al. Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? *Eur J Pediatr* 2001;160:497-500.
- El Mouzan MI, Abdullah AM. Peptic ulcer disease in children and adolescents. *J Trop Pediatr* 2004;50:328-30.
- Elitsur Y, Lawrence Z. Non-Helicobacter pylori related duodenal ulcer disease in children. *Helicobacter* 2001;6:239-43.
- Egbaria R, Levine A, Tamir A, et al. Peptic ulcers and erosions are common in Israeli children undergoing upper endoscopy. *Helicobacter* 2008;13:62-8.
- Koletzko S, Richy F, Bontems P, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006;55:1711-6.
- Berni Canani M, Cirillo B, Della Rotonda GM, et al. Gastric mucosa changes caused by anti-inflammatory agents in childhood. *Pediatr Med Chir* 1996;18:377-81.
- Kalach N, Bontems P, Mourad-Baars P, et al. Prospective European multi-centre pilot study on gastric and duodenal ulcer disease or erosions in children. *Helicobacter* 2007;12:394 (abstract).
- Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol* 2000;54:615-40.
- Raymond J, Thiberg JM, Chevalier C, et al. Genetic and transmission analysis of Helicobacter pylori strains within a family. *Emerging Infect Dis* 2004;10:1816-21.
- Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1994;35:742-5.
- Cadranel S, Bontems P, Van Biervliet S, et al. Improvement of the eradication rate of Helicobacter pylori gastritis in children is by adjunction of omeprazole to a dual antibiotherapy. *Acta Paediatr* 2007;96:82-6.
- Bontems P, Kalach N, Oderda G, et al. Sequential therapy vs. standard triple therapies for Helicobacter pylori infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;(in press).



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Ulcère peptique, Pays en voie de développement

L'ulcère peptique au Maghreb et au Moyen-Orient

Peptic ulcer in North Africa and Middle East

M. Ben Hariz

Service de Pédiatrie, Hôpital Mongi SLIM, Tunis, Tunisie

Si l'ulcère peptique (UP) chez l'enfant reste rare par rapport à l'adulte, cette affirmation n'est néanmoins supportée que par peu d'études objectives [1]. Un des facteurs probablement important expliquant l'incertitude à ce sujet est le relatif retard de « diffusion » en milieu pédiatrique du moyen d'exploration le plus important, à savoir la fibroscopie digestive. Il est par ailleurs certain que ce déséquilibre de moyen d'exploration entre l'enfant et l'adulte est encore plus important dans certaines régions du monde telles que le Maghreb et le Moyen Orient. Ceci explique en partie le peu de données dont nous disposons à ce sujet chez l'enfant dans cette région. Cet article abordera brièvement les données disponibles au sujet de l'UP de l'enfant au Maghreb et au Moyen-Orient et tentera de faire ressortir certaines particularités de cette pathologie dans cette région. La symptomatologie clinique n'ayant pas de particularité dans la région concernée ne sera pas abordée.

1. Épidémiologie

Comme dans les autres régions du monde, la prévalence et l'incidence réelles de l'UP chez l'enfant sont inconnues. Ceci est lié probablement d'une part à un sous diagnostic certain en raison du caractère subjectif et variable de la symptomatologie et d'autre part, comme nous l'avons signalé, au nombre limité de structures spécifiques d'endoscopie pédiatrique, en particulier dans la région concernée par cet article. Toutefois, certaines données à ce sujet sont disponibles et proviennent exclusivement de quelques centres d'exploration digestive.

La rareté de l'UP est aussi supportée par quelques études provenant du Maghreb et du Moyen-Orient. Ainsi dans notre expérience dans la région de Tunis (couvrant environ une population de 3 millions avec 2 centres d'endoscopie pédiatriques), nous ne diagnostiquons pas plus de 4-7 nouveaux cas par ans avec une prédominance d'ulcères duodénaux. En Arabie saoudite une étude rétrospective s'étalant sur 10 ans à Riyadh et sur 521 enfants ayant bénéficié d'une endoscopie haute, 24 enfants (5 %) ont été diagnostiqués comme porteurs d'un UP [2]. Dans une étude rétrospective récente Israélienne portant sur 751 endoscopies réalisées sur environ 3 ans, les auteurs ont comptabilisé les UP et les « érosions » [3]. Sur ces 751 endoscopies, 51 UP (6,8 %) et 118 (15,7 %) érosions ont

été rapportés. Les lésions observées prédominaient au niveau de l'estomac avec 124 ulcères ou érosions gastriques (58 garçons) et 58 ulcères ou érosions duodénales (34 garçons). Concernant les UP vrais (n = 51), 21 enfants avaient un ulcère gastrique, 26 un ulcère duodéal et 4 un ulcère « mixte » gastrique et duodéal. Les UP étaient deux fois plus fréquents chez le garçon.

Au total, malgré ces limites, les données épidémiologiques « pures » sur l'UP de l'enfant au Maghreb et au Moyen Orient semblent peu différentes des données rapportées dans d'autres pays développés ou en voie de développement tels que l'Australie, la Grèce, les Etats-Unis d'Amérique ou l'Amérique Latine [1]. Certains pays comme Israël font-ils exception avec une prévalence plus élevée ? Les données préliminaires à ce sujet sont-elles réelles, ou liées à la qualité de sélection des enfants pour la réalisation de l'endoscopie ou à l'accessibilité de cette dernière ?

2. Ulcère peptique et *Helicobacter Pylori*

Le rôle de l'infection à *Helicobacter pylori* (HP) dans la survenue de l'ulcère peptique est démontré chez l'enfant. Il est actuellement bien établi que l'épidémiologie de l'infection HP dans les pays en voie de développement est fondamentalement différente des pays développés [4]. En effet l'infection par HP dans les pays en voie de développement est caractérisée essentiellement par une prévalence élevée et un âge précoce d'acquisition. Ainsi dans plusieurs pays en voie de développement la prévalence de l'infection par HP dépasse 50 % à l'âge de 5 ans et il n'est pas rare que cette prévalence dépasse 90 % chez les adultes. Les pays du Maghreb et du Moyen Orient n'échappent pas à cette règle (Tableau I) [4-8]. Il est probable qu'Israël présente à ce sujet quelques particularités liées à la composition de sa population. Dans une étude réalisée en milieu rural (kibboutz) chez 377 sujets asymptomatiques âgés de 6 à 90 ans, il a été démontré une association significative entre la prévalence de l'infection à HP et le pays d'origine. En effet la prévalence la plus élevée a été observée parmi les sujets d'origine méditerranéenne et asiatique (89 %) et provenant de l'Europe de l'Est (80 %). Les sujets nés en Israël et les sujets provenant de l'Europe de l'Ouest avaient une prévalence d'infection HP respectivement de 66 % et 57 % [5].

Les données sur l'incidence de l'infection par HP sont moins fournies que celles de la prévalence. Toutefois les quelques rares études à ce sujet suggèrent que cette incidence est largement supérieure à l'incidence annuelle de 1-2 % observée dans les pays

* Auteur correspondant.
 e-mail : mongi.benhariz@rns.tn

développés. En Égypte, une étude réalisée chez 187 enfants âgés de 6 à 36 mois suivis de façon longitudinale démontre une incidence mi-annuelle (6 mois) de 15 % [4].

Une autre probable particularité de l'infection à *HP* dans les pays en voie de développement est la sensibilité du germe aux antibiotiques. Une résistance de *HP* supérieur à 50 % (et dans certains cas allant jusqu'à 100 %) au métronidazole est rapportée dans plusieurs pays en voie de développement, dont ceux appartenant au Moyen-Orient [4]. Ainsi par exemple une étude récente en Iran rapporte une résistance de 72,6 % au métronidazole, 9,4 % à la clarythromycine et 20,8 % à l'amoxicilline [9]. Des taux de résistance élevés au métronidazole et à la clarythromycine ont été aussi rapportés en Israël et en Turquie. Ces données soulèvent des questions cruciales vis-à-vis des choix des thérapeutiques et de leurs durées par rapport aux recommandations provenant des pays développés.

Une éventuelle relation entre les données précitées concernant l'épidémiologie de l'infection à *HP* et la prévalence d'UP chez l'enfant dans les pays du Maghreb et du Moyen-Orient reste à établir. Des prévalences élevées (autours de 6,5 %) sont signalées dans des études Tunisiennes et Israéliennes [3,10]. Cette prévalence élevée pourrait, comme nous l'avons signalé, être liée à la qualité de sélection des populations étudiées ou à la prévalence élevée de l'infection à *HP* et son acquisition précoce ou à la combinaison des deux phénomènes.

L'imputabilité de l'infection *HP* dans la genèse L'UP n'est pas exclusive. En effet l'UP sans infection *HP* démontrée est une entité importante chez l'enfant. Il est présent chez 15-20 % des enfants souffrant d'ulcère duodénal. Cette entité est abordée dans les rares études réalisées au Maghreb et au Moyen-Orient. Dans l'étude saoudienne [2], 13 % des sujets présentant un UP n'avaient pas d'infection à *HP*. Cette entité représentait 45 % et 25 % respectivement dans une étude israélienne et tunisienne [3, 10]. Les raisons de ces différences ne sont pas certaines et pourraient être liées aux différences du profil des populations étudiées.

Tableau I
Prévalence de l'infection *Helicobacter pylori* chez l'enfant dans certains pays du Maghreb et du Moyen-Orient

Pays	Prévalence
Algérie [5]	45 % (0-10 ans), 72 % (10-20 ans)
Arabie saoudite [5]	40 % (0-10 ans), 50 % (10-20 ans)
Égypte [4]	50 % (0-3 ans)
Iran [6]	24 % (4-6 ans), 49,5 % (7-9 ans) 52 % (10-12 ans), 56,6 % (13-15 ans) 58 % (16-18 ans)
Israël [5]	10 % (0-10 ans), 39 % (10-20 ans)
Liban [7]	28,7 % (0-3 ans) 34,5 % (4-9 ans) 36,8 % (10-17 ans)
Libye [4]	50 % (1-9 ans) 84 % (10-19 ans)
Tunisie [8]	51,4 % (6 ans)
Turquie [4]	64 % (6-17 ans)

3. Ulcère gastrique et ulcère duodénal

Chez l'enfant l'ulcère duodénal est plus fréquent que l'ulcère gastrique. La plus large série d'UP chez l'enfant publiée provient du Japon (283 enfants recrutés parmi 732 endoscopies) [11]. Même si le pourcentage global des ulcères rapportés dans cette étude est similaire à l'étude israélienne récente (19,5 % vs 22,6 %), il est notable que dans cette dernière les auteurs rapportent plus d'ulcères gastriques que duodénaux [3]. Ces données sont aussi différentes de celles rapportées en Europe, en Australie, aux États Unis d'Amérique et même dans 2 pays du Moyen Orient [2, 10]. Par ailleurs, dans la même étude israélienne, les auteurs rapportent une gastrite microscopique chez 75 % des patients ayant des lésions ulcéreuses et érosives en l'absence d'une infection à *HP*. Cette donnée est singulière par rapport à des données antérieures qui affirment que les biopsies gastriques en cas d'ulcère idiopathique sont normales [12]. Les raisons de cette singularité restent à explorer.

4. Ulcère peptique et autres facteurs de risque

Les facteurs de risque de transmission de l'infection par *HP* sont bien établis et sont tous en rapport avec les conditions socioéconomiques (promiscuité, mauvaise hygiène, utilisation d'eau souillée, partage de lit durant l'enfance, la mauvaise éducation parentale...) et certaines habitudes (pré-mastication des aliments donnés par la mère à l'enfant, massage par la mère des mamelons par la salive avant l'allaitement...).

Une susceptibilité génétique joue probablement un rôle dans l'acquisition d'UP. Des polymorphismes génétiques joueraient un rôle dans le phénotype de réponse individuelle inflammatoire ou anti-inflammatoire au niveau de la muqueuse gastrique vis-à-vis de *HP* [13]. Ceci pourrait être une explication potentielle de la divergence des types de gastrite et de la sécrétion d'acide vus à la suite de l'infection *HP* et, éventuellement, de la diversité ethnique. Ces aspects n'ont pas été abordés dans des études au Moyen Orient. Certaines habitudes de société jouent un rôle en particulier dans la transmission de l'infection à *HP*. D'autres facteurs spécifiques aux sociétés Moyennes Orientales pourraient aussi avoir leur importance. Dans ce cadre la période du jeûne de Ramadan constitue-t-elle un élément influant ? Une seule étude turque concerne à la fois l'adulte et l'enfant (dans des proportions non précisées) [14]. Dans cette étude la proportion des sujets hospitalisés pour une complication d'un UP est plus élevée durant le mois de Ramadan qu'après celui-ci. Dans une étude tunisienne (population adulte) les auteurs montrent qu'il n'existait pas de complications chez des sujets ulcéreux traités par IPP durant le mois de Ramadan et pratiquant le jeûne par rapport à un autre groupe « dispensé » du jeûne [15].

Références

- Bittencourt PFS, Rocha GA, Penna FJ, et al. Gastroduodenal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J. Pediatr (Rio J)* 2006;82:325-34.
- Elmouzen MI, Abdullah AM. Peptic ulcer disease in children and adolescents. *J Trop Pediatr* 2004;50:328-30.
- Egbaria R, Levine A, Tamir A, et al. Peptic ulcers and erosions are common in israeli children undergoing upper endoscopy. *Helicobacter* 2008;13:62-8.

4. Frenck RWjr, Clemens J. Helicobacter in the developing world. *Microb Infect* 2003;5:705-13. Novis BH, Gabay G, Naftali T. *Helicobacter pylori*: The Middle East scenario. *Yale J Biol Med* 1998;71:135-41.
5. Novis BH, Gabay G, Naftali T. Helicobacter pylori: The Middle East scenario. *Yale J Biol Med* 1998;71:135-41.
6. Falsafi T, Valizadeh N, Sepehr S. Application of stool antigen test to evaluate the incidence of Helicobacter pylori infection in children and adolescents from Tehran, Iran. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:1094-7.
7. Naous A, Al-Tannir M, Naja Z, et al. Fecoprevalence and determinants of Helicobacter pylori infection among asymptomatic children in Lebanon. *J Med Liban* 2007;55:138-44.
8. Siai K, Ghozzi M, Ezzine H, et al. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori infection in Tunisian children: 1055 children in Cap-Bon (northeastern Tunisia). *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:881-6.
9. Kohanteb J, Bazargani A, Saberi-Firouzi M, et al. Antimicrobial susceptibility testing of Helicobacter pylori to selected agents by agar dilution method in Shiraz-Iran. *Ind J Med Microbiol* 2007;25: 374-7.
10. Maherzi A, Fendri C, Ben Jilani S, et al. L'infection symptomatique à *Helicobacter pylori*: étude prospective des aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques chez l'enfant en Tunisie. *Arch Pédiatr* 1996;3:329-34.
11. Kato S, Nishino Y, Ozawa K, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol* 2004;39:734-8.
12. Hassell E, Dohil R, Dimmick J. *H. Pylori* negative ["idiopathic"] duodenal ulcer disease [Dud] in children is a different disease from *Hp* positive Dud. *Gastroenterology* 2002;122:A548.
13. Gillen D, McColl KE. Gastroduodenal disease, *Helicobacter pylori* and genetic polymorphisms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1180-6.
14. Dönderici O, Temizhan A, Küçükbas T, et al. Effect of Ramadan on peptic ulcer complications. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:603-6.
15. Mehdi A, Ajmi S. Effect of the observance of diurnal fast of Ramadan on duodenal ulcer healing with lansoprazole. Results of a prospective controlled study. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21:820-2.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Diabète de type 1, Pays en voie de développement

Prise en charge du diabète de type 1 de l'enfant à Tunis : constat actuel et perspectives

Management of type 1 diabetes in childhood in Tunis: current report and perspectives

S. Ben Becher*, M. Chéour, L. Essaddam, N. Matoussi, Z. Fitouri

Service de Pédiatrie, Urgences et Consultations externes (PUC), Hôpital d'enfants 1007, Tunis-Jebbari. Tunisie

L'incidence du diabète de type 1 chez l'enfant a augmenté de façon considérable durant la dernière décennie notamment chez l'enfant de moins de 5 ans [1]. L'équilibre glycémique représente le principal objectif dans la prise en charge d'un enfant diabétique afin de prévenir les complications à long terme [2, 3]. Nous nous proposons à partir de quelques études faites en Tunisie de présenter un constat du diabète de l'enfant dans notre pays et de proposer des solutions pour une meilleure prise en charge.

1. Patients et méthodes

Le premier travail est une étude multicentrique épidémiologique faite dans les services de pédiatrie du pays durant une période de 7 ans de janvier 1999 à décembre 2005 et qui a permis de colliger 972 nouveaux cas d'enfants diabétiques.

Le deuxième travail est une étude faite dans le service de Pédiatrie, Urgences et Consultations externes (PUC) de l'Hôpital d'Enfants de Tunis de janvier 2005 à décembre 2008 et qui a intéressé 113 nouveaux diabétiques.

Enfin la dernière étude qui s'est étendue sur 17 ans dans le service PUC (janvier 1991 à décembre 2007) a intéressé uniquement les enfants diabétiques âgés de moins de 5 ans et qui étaient au nombre de 100 enfants.

Nous analyserons à partir de ces 3 études, le profil épidémiologique des enfants diabétiques, les circonstances de découverte de la maladie, la prise en charge initiale et le suivi en ambulatoire.

Tous ces enfants diabétiques sont initialement hospitalisés. Les malades sont vus après leur sortie toutes les semaines pendant le premier mois puis tous les 3 mois. Le suivi est assuré par 2 pédiatres avec l'aide d'une infirmière et d'une diététicienne lors d'une consultation spécialisée hebdomadaire.

Lors de la visite trimestrielle, sont évalués :

- la croissance de l'enfant et la TA en plus d'un examen clinique complet ;
- la présence ou non de zones de lipodystrophies ;

- le carnet de diabétique ;
- l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}).

Une fois par an, un bilan exhaustif est fait comprenant en plus de l'HbA_{1c}, un bilan lipidique (cholestérol, triglycérides), un bilan rénal (azotémie, créatininémie, microalbuminurie) et un examen ophtalmologique à la lampe à fente.

Le bilan de 5 ans comprend en plus du bilan annuel un électromyogramme avec vitesse de conduction nerveuse et une échographie cardiaque.

L'angiographie rétinienne est demandée après 5 à 10 ans d'évolution du diabète (en fonction de l'équilibre de la maladie) puis tous les ans.

La recherche d'une maladie cœliaque et/ou d'une hypothyroïdie n'est pas systématique, elle se fait devant des signes d'appel : retard statural, mauvais rendement scolaire, cas index dans la famille...

2. Résultats

L'âge moyen de découverte de la maladie est de 7 ans 9 mois (20 jours-14 ans). Quarante-cinq pour cent des malades sont âgés de moins de 5 ans. Une prédominance féminine est notée dans les 3 séries. Le niveau socio-économique des parents est défavorable dans près de la moitié des cas.

Le délai du diagnostic est supérieur à 15 jours dans 45 % des cas. Les circonstances de découverte sont dominées par le syndrome polyuro-polydipsique surtout chez les enfants de moins de 5 ans. Trente pour cent des enfants sont vus au stade de cétose et/ou d'acidocétose.

Le traitement initial a été une réhydratation IV associée à une insulinothérapie IV continue dans les cas de cétose avec ou sans acidose avec relais par une bi-insulinothérapie biquotidienne à base d'un mélange d'insuline humaine rapide et semi-lente.

Pour les autres enfants, une bi-insulinothérapie biquotidienne a été instituée d'emblée avec ajustement des doses en fonction des cycles glycémiques.

Une éducation concernant la maladie (traitement, techniques d'injection, moyens de surveillance, CAT en cas de décompensation...) et le régime, est faite par l'équipe médicale avec l'aide de

* Auteur correspondant.
e-mail : ben.becher@rns.tn

la diététicienne. Tous les patients ayant une couverture sociale bénéficient d'un lecteur de glycémie.

Le traitement de sortie est une bi-insulinothérapie biquotidienne par seringue. La dose moyenne d'insuline à la sortie est de 1,07 U/kg/j (0,5-1,8 U/kg/j). Trois enfants sont sous analogues de l'insuline. Aucun n'a été mis sous pompe à insuline.

La durée moyenne de la première hospitalisation est de 10 jours (3 jours-25 jours).

L'hémoglobine glyquée annuelle moyenne est $\leq 8,5$ % dans 43,2 % des cas, située entre 8,5 et 10 % chez 44,5 % des enfants ; elle est supérieure à 10 % dans le reste des cas.

Soixante-dix pour cent des enfants présentent des lipodystrophies d'importance variable.

Trente-huit pour cent des enfants ont été réhospitalisés pour décompensation de leur diabète.

Les épisodes de décompensation acido-cétosique sont plus fréquents après 2 ans d'évolution de la maladie, alors que les hypoglycémies se voient plus fréquemment la première année du diagnostic et après 5 années d'évolution de la maladie.

À long terme, 81,8 % des patients qui ont convulsé par hypoglycémie ont des résultats scolaires moyens ou médiocres contre 30,8 % de ceux qui n'ont pas convulsé.

3. Commentaires

Le diabète du nourrisson et de l'enfant pose des problèmes diagnostiques mais surtout thérapeutiques et pronostiques.

Pour améliorer la prise en charge de nos enfants diabétiques, nous proposons :

- une formation et une sensibilisation des médecins de première ligne pour un diagnostic précoce de la maladie et son traitement ;
- une formation et un recyclage des équipes médicales et paramédicales [4] : analogues de l'insuline, nouveaux schémas thérapeutiques (plus physiologiques), pompe à insuline... ;
- une évaluation fréquente des connaissances des parents de la maladie de leur enfant [5] ;
- une autonomisation, dès que possible, des enfants dans la gestion de leur maladie ;
- une prise en charge psychologique de la famille et de l'enfant chaque fois que cela est nécessaire ;

- une sensibilisation des caisses pour une meilleure prise en charge du traitement du diabète de l'enfant : stylos injecteurs, pompes à insuline, monitoring continu de la glycémie [6]... ;

- la création d'une association des enfants diabétiques avec organisation éventuelle de l'école de l'enfant diabétique.

4. Conclusion

La prise en charge du diabète de l'enfant dans notre pays nécessite quelques améliorations ; notre but étant de proposer une adaptation des traitements qui tiennent compte des desiderata de l'enfant, de son état psychique et de celui de sa famille, afin que cette pathologie chronique ne soit plus vécue comme un mini drame familial à multiples rebondissements.

Idéalement, l'enfant diabétique devrait avoir accès à une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé spécialisés en diabétologie : pédiatre, infirmière d'éducation, nutritionniste, psychologue, assistante sociale, autres spécialistes.

Références

1. Bouhours-Nouet N, Coutant R. Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. *Encycl Med Chirur (EMC)* 2005;4-059-K-10.
2. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *N Eng J Med* 2000;342:381-9.
3. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycaemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population based study in northern Sweden. *Diabetes Care* 2004;27:955-62.
4. Danne T. Flexibility of rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29(Suppl D):S145-52.
5. Buckloh LM, Lochrie AS, Antal H et al. Diabetes complications in youth: qualitative analysis of parents' perspectives of family learning and knowledge. *Diabetes Care* 2008;31:1516-20.
6. Tubiana-Ruffi N, Riveline JP, Dardari D. Real-time continuous glucose monitoring using Guardian RT: from research to clinical practice. *Diabetes & Metabolism* 2007;33:415-20.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Diabète de type 1, Pays en voie de développement

Difficultés de prise en charge du diabète de l'enfant au sud du Sahara : cas du Gabon

Difficulty in managing diabetes in children in southern Sahara: case of Gabon

A. Moussavou¹, S. Ategbou¹, Y. Vierin Nzame¹, S. Mavoungou¹, E. Baye²

¹Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université des Sciences de la Santé, BP 4009, Libreville, Gabon

²Service d'Endocrinologie, Centre Hospitalier de Libreville, BP 2228, Libreville, Gabon

« Le diabète est une affection chronique, caractérisée par une insuffisance absolue ou relative de la sécrétion en insuline, dont l'une des conséquences est l'hyperglycémie (permanente dans le nyctémère ou seulement postprandiale) qui peut s'accompagner ou non de glycosurie », selon le *Dictionnaire de Médecine Flammarion*.

Le diabète de l'enfant est, dans la très grande majorité des cas, insulino-dépendant et de mécanisme auto-immun discuté (diabète de type 1).

L'incidence du diabète insulino-dépendant en France est de 11/100 000 enfants/an entre 0 et 15 ans, avec un maximum à l'adolescence. Sa prévalence est estimée à près de 8000 cas entre 0 et 15 ans [1]. En Afrique sub-saharienne sa fréquence hospitalière varie selon les séries de 1,52 à 3,66 % [2-4]. Au Soudan l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 15 ans est de 10,1/100 000 [5]. On note une croissance galopante de sa prévalence alors que parallèlement les structures sanitaires n'ont pas connu un développement adapté. L'OMS prévoit une croissance mondiale de la prévalence du diabète, qui devrait atteindre 300 millions de malades en 2025. Cette évolution est plus nette dans les pays en développement, et particulièrement en Afrique subsaharienne [6].

Le mécanisme physiopathologique réside dans la destruction des cellules β des îlots de Langerhans faisant intervenir essentiellement l'immunité cellulaire. Les manifestations cliniques apparaissent lorsque la grande majorité des îlots ont été détruits. Les causes exactes de cette destruction restent mal connues mais associent certainement une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux encore inconnus (virus, nutriments ?).

Lorsqu'on découvre le diabète chez un enfant, il n'existe aucun antécédent familial de la maladie dans 90 % des cas. Le risque de diabète pour ses frères et sœurs est d'environ 5 %. La concordance du diabète entre jumeaux monozygotes est de 33 %, indiquant que la prédisposition génétique à elle seule ne suffit pas à déclencher la maladie.

L'hérédité du diabète n'est pas monogénique, mais polygénique. Une vingtaine de régions du génome ont été associées à une

susceptibilité à la maladie : elles contiennent un ou plusieurs gènes impliqués dans le déterminisme du diabète, restant à identifier pour la plupart. Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (HLA) sont les principaux impliqués dans la prédisposition au diabète. La maladie est fréquemment associée aux groupes HLA-DR3 et DR4, ou DQ B1 0201 et DQ B1 0302. Certains polymorphismes de la région du gène de l'insuline modulent également la susceptibilité à la maladie. Ces différentes données méritent d'être vérifiées dans la race noire. Nous illustrons les difficultés de prise en charge du diabète de l'enfant en Afrique sub-saharienne par l'expérience de l'unité du service d'endocrinologie du Centre hospitalier de Libreville réservée aux enfants, les problèmes étant superposables dans différents pays de la sous région. Une étude prospective nous permet de rapporter 21 cas de diabète sucré chez 11 garçons et 10 filles dont l'âge varie de 21 mois à 19 ans avec un âge moyen de 11 ans. Le diagnostic a été posé dans un délai de 1 à 14 ans. Il s'agit de diabète de type 1 dans tous les cas ; aucun cas de diabète de type 2 contrairement à ce l'on peut trouver dans d'autres séries [7]. Les circonstances de découverte étaient dans 15 sur 21 cas (71,4 %) un coma acido-cétosique, et dans 6 cas (28,6 %) un syndrome polyuro-polydipsique. Dix-sept patients (80,9 %) étaient issus de classe socio-économique défavorisée avec comme corollaire des difficultés d'accès au soin et au suivi du régime.

Concernant l'acceptabilité de la maladie il faut signaler qu'en Afrique toute maladie est difficilement admissible, culturellement on en guérit ou on en meurt ; dans notre série grâce aux explications des encadreurs, 15 patients ont accepté leur maladie comme telle. On note cependant que 3 sont restés indifférents et 3 autres rejettent l'idée même de la maladie dont 2 pensent que la maladie est d'origine mystique. On note que 3 des patients ont recours à la médecine traditionnelle, à base de décoction de plantes en plus du traitement administré à l'hôpital.

Le traitement consiste à l'administration de 3 injections d'insuline (rapide et intermédiaire) par jour en sous cutané chez les 21 patients, le régime excluant l'alimentation traditionnelle habituelle est suivi concomitamment et rigoureusement dans 20 % des cas seulement.

L'approvisionnement en insuline se fait pour 16 patients à l'hôpital, 4 patients s'approvisionnent en pharmacie et 1 patient est pris

* Auteur correspondant.
e-mail : moussavoua@yahoo.fr

en charge par les assurances. Il faut noter que le prix d'un flacon d'insuline est de 9000 F CFA soit 13,7 euros.

La surveillance glycémique est faite par autocontrôle glycémique avec un appareil électronique chez 15 patients, 5 patients font des glycémies tous les mois au laboratoire de biochimie et 1 patient fait sa surveillance par les bandelettes urinaires.

La prise en charge du diabète de l'enfant au sud du Sahara se heurte à des difficultés spécifiques liées aux habitudes et rythmes alimentaires peu compatibles avec un suivi régulier d'un régime alimentaire encadré ; aux croyances culturelles qui intègrent mal la notion de maladie de longue durée ; à la pauvreté de la plupart de familles qui ont du mal à se procurer de l'insuline quand celle-ci est disponible. L'élaboration d'un régime basé sur les produits locaux peut être rendu difficile par l'absence d'une connaissance exacte de leur teneur glucidique. De ce fait le régime est plus souvent une alimentation de type occidental, peu accessible aux familles dont les ressources financières sont limitées. Les injections quotidiennes d'insuline doivent être encadrées par une éducation et une organisation des familles qui sont le plus souvent désemparées.

Le diabète de type 1 peut se déclarer le plus souvent dès l'enfance. Si la prise en charge se déroule sans souci durant cet âge, les choses se corsent à l'adolescence chez la moitié des jeunes patients. L'adolescent doit non seulement affronter le passage de la vie d'enfant à celle d'adulte mais aussi répondre aux exigences médicales lourdes de sa maladie. Le jeune diabétique entre souvent en rébellion contre toute contrainte thérapeutique. Cela s'ajoute aux difficultés objectives pour obtenir un bon équilibre métabolique du fait des perturbations hormonales liées à la puberté.

La mauvaise observance thérapeutique fréquemment notée dans notre pratique quotidienne est en grande partie expliquée par le coût élevé de l'insuline qui est pris en charge par les familles dans la plupart des cas. Cette prise en charge non optimale des enfants diabétiques en Afrique sub-saharienne pourrait expliquer le nombre

élevé de perdus de vue, de recours à des thérapeutiques ancestrales, des complications rencontrées dans certaines séries [8].

L'éducation, pierre angulaire de la prise en charge de l'adolescent diabétique, est axée essentiellement sur la nécessité vitale de l'utilisation de l'insuline ainsi que sur les règles de son injection. Un soutien psychologique reste indispensable pour améliorer l'acceptation de la maladie et la qualité de vie du jeune patient diabétique.

L'enfance est une période instable au cours de laquelle la recherche d'un équilibre glycémique permanent demande plus que chez l'adulte des efforts d'adaptation constants et une surveillance rigoureuse.

Références

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27:55-10.
2. Monabeka HG, Moyen G. Aspects épidémiologiques et évolutifs du diabète sucré de l'enfant et l'adolescent au Congo. *Med Afr Noire* 1999;46:359-61.
3. Lokrou A, Katche-Adoueny V, Timite-Konan M. Le diabète de l'enfant et de l'adolescent en Côte d'Ivoire. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1995;36:551-6.
4. Sengor G, Sanokho A, Kwakui EO, et al. Le diabète de l'enfant africain. *Med Afr Noire* 1979;26:815-8.
5. Elamin A, Omer MI, Zein, et al. Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Sudan, 1987-1990 ; *Diabetes Care* 1992;15:1556-9.
6. Gning SB, Thiam M, Fall F, et al. Le diabète sucré en Afrique subsaharienne : aspects épidémiologiques, difficultés de prise en charge. *Med Trop* 2007;67:607-11.
7. Barruet R, Gbadoe AD. Le diabète de type 2 de l'enfant en Afrique Noire : cinq premiers cas au Togo. *Med Trop* 2006;66:481-3.
8. Monabeka HG, Mbika -Cardorelle A, Moyen G. Acidocétose chez l'enfant et l'adolescent au Congo *Santé* 2003;13:139-41.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Diabète de type 1, Insulinothérapie

Diabète en France : jusqu'où peut-on améliorer l'équilibre ?

Diabetes in france: how to improve the glycemic control?

C. Le Tallec*, C. Morin, O. Couvaras, N. Ser

Diabétologie pédiatrique, Pôle pédiatrique – CHU Toulouse, 330, avenue de Grande-Bretagne
31059 Toulouse, France

L'étude DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) [1] a permis de montrer une diminution des complications microangiopathiques chez les enfants et adolescents diabétiques si l'HbA_{1c} est inférieure à 7,5 %.

L'étude *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications* [2] qui prolonge le suivi de la cohorte DCCT démontre que lorsque le traitement intensif du diabète est débuté alors que les complications sont déjà présentes les effets bénéfiques d'un tel traitement sont moins probants que si ce traitement est débuté alors qu'aucune complication n'est détectée. À cette constatation s'ajoute la problématique épidémiologique, à savoir l'augmentation importante de l'incidence du diabète type 1 chez les enfants [3].

L'enjeu de la prise en charge pédiatrique est d'optimiser le traitement le plus tôt possible. Pour cela nous proposons 5 pistes :

- 1. Choisir un schéma d'insulinothérapie adapté
- 2. Donner du sens à l'autosurveillance
- 3. Proposer une alimentation équilibrée
- 4. Apprendre à pratiquer des activités sportives
- 5. Répondre aux recommandations de l'ISPAD (*International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes*).

1. Les pistes de l'amélioration de l'équilibre du diabète de type 1

1.1. Choisir un schéma d'insulinothérapie adapté

Les schémas d'insulinothérapie proposés visent à reproduire l'insulinosécrétion physiologique. Physiologiquement il existe une sécrétion basale et un pic de sécrétion lors des repas permettant le maintien de la glycémie autour de 1 g/l. Quel que soit le traitement choisi il doit s'appuyer sur une éducation adaptée à l'âge du patient, à sa maturité et aux besoins individuels de l'enfant et de la famille.

1.2. Insulines disponibles

- Insuline basale :
 - soit insuline intermédiaire semi-lente, utilisable quel que soit l'âge de l'enfant, dont la durée d'action est de 10-12 h avec un pic d'action ;

- soit analogue lent, dont la prescription en France à ce jour est réservée aux enfants de plus de 6 ans, avec une durée d'action de 18 à 24 h, sans pic d'action ;

– Insuline rapide :

- soit insuline rapide ordinaire de durée d'action de 6 h ;
- soit analogue rapide, de durée d'action de 4 h ;

Ces 2 types d'insuline sont prescrits à tout âge.

1.3. Schéma conventionnel à 2 injections

Une injection matin et soir avec association d'insuline intermédiaire semi-lente et d'insuline rapide. Ce schéma permet d'éviter une injection à midi à l'école. Il peut se faire à la seringue (mélange des 2 insulines possibles) ou au stylo en injectant séparément les 2 insulines. Les risques d'hypoglycémie en fin de matinée et d'hyperglycémie en fin de journée sont les principaux écueils. Il nécessite de la rigueur pour les horaires de repas et de réveil. Il existe des mélanges fixes (analogue rapide et insuline semi-lente). Ces schémas sont à réserver à certaines situations difficiles.

1.4. Schéma conventionnel intensifié à 3 injections

Une injection matin et soir d'insuline semi-lente et une injection d'analogue rapide avant chaque repas. Comparé au précédent schéma, il est plus proche de la sécrétion physiologique d'insuline. Il peut se faire à la seringue ou au stylo. Il permet d'obtenir un meilleur équilibre glycémique que le schéma précédent. Il donne plus de souplesse par rapport aux repas, notamment chez les enfants petits car il y a la possibilité de faire l'injection après le repas. La rigueur des horaires persiste avec le risque d'hypoglycémie en fin de matinée.

1.5. Schéma basal-bolus

Ce schéma d'injection se rapproche davantage de la sécrétion physiologique. Il nécessite 1 ou 2 injections par jour d'analogue lent et une injection d'analogue rapide avant chaque prise glucidique. L'avantage d'un tel schéma est la souplesse par rapport aux horaires de repas et de réveil. Il permet une modulation plus souple des doses d'insuline en fonction du repas et de l'activité physique, il diminue le risque d'hypoglycémie. L'inconvénient est le nombre d'injections.

* Auteur correspondant.
e-mail : letallec.c@chu-toulouse.fr

1.6. Schéma par pompe à insuline

La prescription d'une pompe à insuline est possible à tout âge. C'est le schéma qui reproduit le mieux la sécrétion physiologique. L'insuline (analogue rapide) est perfusée en sous-cutanée de façon continue (débit basal). Une infusion supplémentaire (bolus) est faite pour chaque repas ou collation. Même si ce schéma paraît pouvoir donner le meilleur équilibre glycémique avec une réduction significative du risque d'hypoglycémie, il s'agit d'un mode de traitement qui présente des avantages et des contraintes qu'il faut discuter avec chaque patient ou famille. Un des inconvénients à souligner est la rigueur nécessaire de l'autosurveillance glycémique car il existe un risque de décompensation acidocétosique rapide en cas non infusion d'insuline.

Quel que soit le schéma de traitement, l'apprentissage de la technique d'injection est fondamental :

Préparation du mélange à la seringue, utilisation adéquate des stylos d'insuline et de la pompe, utilisation des différentes zones d'injection, repère des lipodystrophies. L'insulinothérapie, point clé du traitement, doit être associée à une autosurveillance glycémique.

1.7. Donner du sens à l'autosurveillance

Pour pouvoir adapter les doses de chacune des insulines, 6 glycémies sont nécessaires : matin, midi et soir et 3 glycémies postprandiales. Il peut être difficile d'obtenir ces glycémies, mais il nous paraît important de travailler avec les patients et les familles le sens donné à cette surveillance. Les glycémies sont souvent perçues comme résultats sanction de ce qui est fait, mal fait ou non fait, ou comme résultats à montrer au médecin lors de la consultation. Or les glycémies doivent être associées à un carnet de traitement rempli tous les jours et utilisé comme support de réflexion. En cas de traitement par pompe cette surveillance est fondamentale pour éviter toute décompensation acidocétosique.

L'enregistrement continu du glucose interstitiel avec capteur sous cutané permet d'obtenir des courbes sur 24 h. Cet examen est un outil intéressant pour mieux comprendre certains déséquilibres glycémiques et proposer des solutions adaptées.

L'analyse d'urine est recommandée pour rechercher l'acétonurie en cas d'hyperglycémie > 2,50 g/l. Néanmoins la recherche d'une glycosurie le matin renseigne sur l'équilibre glycémique durant la nuit précédente. La recherche d'acétone est actuellement facilitée, notamment pour les patients traités par pompe à insuline, par la possibilité de dosage de l'acétonémie. Comme pour l'injection d'insuline, une technique parfaite est fondamentale. Elle doit être expliquée en détail dès la mise en route du traitement.

1.8. Proposer une alimentation équilibrée en privilégiant l'éducation sur la frustration

Une alimentation adaptée au schéma de traitement est un préalable indispensable pour une meilleure efficacité du traitement. Les recommandations sont à moduler en fonction du rapport du patient à la nourriture, qu'il soit culturel, social, familial, religieux ou hédonique. Pour cela, ces recommandations seront personnalisées et négociées.

Avant de proposer à l'enfant une alimentation équilibrée, l'évaluation de son alimentation spontanée est indispensable. Il faudra éviter de le mettre face à une montagne infranchissable si trop de changements sont proposés.

Les objectifs diététiques sont : assurer un apport nutritionnel adapté ; éviter ou minimiser les fluctuations glycémiques

extrêmes ; participer au contrôle des facteurs de risque vasculaires ; permettre une croissance optimale et un développement pubertaire normal.

L'éducation répétée, progressive, adaptée aux besoins est fondamentale pour comprendre, savoir faire et gérer une alimentation adéquate en toutes circonstances de la vie quotidienne.

1.9. Apprendre à pratiquer des activités sportives en sécurité

Les muscles utilisent le sucre pour en tirer l'énergie nécessaire à leur fonctionnement. De plus si cette activité est régulière, l'insulinorésistance musculaire est plus faible et le diabète plus facile à équilibrer. Avec l'insuline et l'alimentation l'activité physique est un élément essentiel du traitement. Tout patient qui souhaite faire une activité doit y être encouragé. Mais l'activité physique ne doit pas être vécue comme une contrainte supplémentaire liée à la maladie. L'accompagnement et une éducation sont nécessaires pour pratiquer toute activité avec sécurité.

1.10. Recommandations de l'ISPAD pour une équipe multidisciplinaire formée [4]

Dès le premier jour du diagnostic, l'enfant ou l'adolescent avec un diabète et sa famille devraient être pris en charge par une équipe spécialisée à la fois en diabétologie et en pédiatrie.

L'optimisation du suivi est faite grâce à des messages clairs et pertinents dès le début de la prise en charge, à la place donnée aux patients et à leurs familles comme partenaires de l'équipe médicale, à des contacts fréquents avec l'équipe (consultations, téléphone, internet...) les 6 premiers mois.

Une équipe multidisciplinaire avec médecin, puéricultrice, diététicienne, psychologue, assistante sociale devrait être accessible. L'équipe doit être capable de fournir les soins courants avec la connaissance des technologies récentes, de donner les renseignements nécessaires et d'évaluer les résultats métaboliques, la satisfaction des soins, la qualité de vie.

2. Jusqu'où peut-on améliorer l'équilibre ?

Il faut garder présent à l'esprit la gravité potentielle du diabète, même si les complications ne surviennent que très rarement au cours du suivi pédiatrique.

2.1. Améliorer l'équilibre glycémique

Pour des soignants c'est synonyme d'HbA_{1c} < 7,5 % avec peu d'hypoglycémies.

Faut-il choisir entre un schéma à multi-injections avec les contraintes inhérentes au traitement ou un schéma conventionnel à injections biquotidiennes ? Les multi injections font craindre une moins bonne adhésion. Plusieurs études ont montré une amélioration de l'équilibre glycémique sous schéma basal-bolus [5]. Le corollaire de cette amélioration pourrait être le risque d'aggraver les hypoglycémies, mais les études sont contradictoires [6,7]. Les adolescents adhèrent à la souplesse du rythme de vie et à la flexibilité des horaires.

De principe, le schéma à multi-injections avec analogue lent ou avec insuline NPH et 3 injections d'analogue rapide paraît être le plus adapté pour obtenir un équilibre glycémique optimal.

Le traitement par pompe à insuline est un moyen de traitement dont il faut bien connaître les contraintes et les risques. Les patients doivent adhérer à ce type de traitement pour qu'il soit efficace. Si c'est le cas, il s'agit du meilleur moyen pour obtenir un équilibre glycémique satisfaisant qui sera probablement encore amélioré par les nouvelles technologies.

2.2. Comment apprécier l'optimisation de l'équilibre ?

Le dosage de l'hémoglobine glyquée tous les 3 mois est un paramètre fondamental. La possibilité d'avoir le résultat au moment de la consultation améliore la pertinence de la consultation et probablement son efficacité. Le résultat doit être pondéré en fonction des écarts des valeurs de glycémie. L'enregistrement continu du glucose est un outil intéressant pour mieux affiner l'interprétation de l'équilibre.

3. Conclusion

Quel que soit le schéma choisi, il doit être discuté en fonction de l'âge, des habitudes et du mode de vie. Il doit être régulièrement réévalué et peut être modifié.

L'équipe de diabétologie doit accompagner l'enfant et sa famille pour mieux connaître, mieux comprendre et mieux vivre la maladie.

Références

1. The DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complications in adolescents with insulin dependant diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial. *J. Pediatr* 1994;125:177-8.
2. The DCCT/ EDIC Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence : outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804-12.
3. Green A, Patterson CC on behalf of the EURODIAB TIGER Study Group: Trends in the incidence of childhood onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001;44 (Suppl 3):B3-8.
4. Forsander G, Klingensmith G. Principles of out-patient diabetes management ambulatory care. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007*:1-23.
5. Hathout EH, Fujishige L, Geach J, et al. Effect of therapy with insulin glargine (Lantus) on glycemic control in toddlers, children and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:801-6.
6. Jackson A, Ternand C, Brunzell C, et al. Insulin glargine improves haemoglobin A1C in children and adolescents with poorly controlled type1diabetes. *Pediatr Diabetes* 2003;4:64-9.
7. Garcia-Garcia E, Ramos-Lao J, Lopez-Ruzafa E, et al. Insulin glargine in intensively-treated type1 diabetes mellitus. *An Pediatr (Barc)* 2007;66: 267-71.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Maladie cœliaque, Allergie au blé, Entéropathie

Allergie au blé et maladie cœliaque : comment faire la différence ?

Differentiating celiac disease and wheat allergy

D. de Boissieu*, C. Dupont

Université Paris-Descartes, Paris, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75674 Paris cedex 14, France

La maladie cœliaque (MC) est liée à une anomalie de l'immunité cellulaire avec hypersensibilité au gluten, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Classiquement, elle se manifeste par une diarrhée chronique et une anorexie aboutissant à une malnutrition. La biopsie duodénale retrouve une atrophie villositaire totale ou subtotale. L'apparition de tests sérologiques a transformé les conditions du diagnostic, qui est fait de plus en plus tôt, devant des tableaux cliniques moins sévères, avec des lésions histologiques moins marquées [1].

L'allergie alimentaire non IgE-médiée peut être responsable de symptômes exclusivement digestifs. L'entéropathie allergique se manifeste le plus souvent par une diarrhée chronique, douleurs abdominales et/ou cassure de la courbe de poids. Une atrophie villositaire partielle peut être retrouvée sur les biopsies duodénales. Initialement décrite pour le lait de vache [2], cette entéropathie allergique a été décrite avec d'autres aliments : soja, blé, riz, volaille... [3]. Lorsqu'il s'agit d'une allergie au blé, la ressemblance clinique avec une MC est troublante. Un diagnostic précis est pourtant indispensable, car si le traitement à court terme est le même, l'allergie au blé est le plus souvent transitoire.

1. La maladie cœliaque

Le tableau clinique associe une diarrhée chronique, un ballonnement abdominal, une anorexie plus ou moins sévère et des vomissements. Ces symptômes débent dans la première enfance et aboutissent à une malnutrition. Chez l'enfant plus âgé, les symptômes sont moins francs : inconfort digestif, selles anormales, parfois constipation. Depuis l'apparition des tests sérologiques, des symptômes moins sévères ont été rapportés à la MC : selles irrégulières évoquant une colopathie, baisse de l'appétit, prise pondérale médiocre, douleurs abdominales. Parfois ce sont des symptômes non digestifs qui sont au premier plan : infections ORL à répétition, retard de croissance, hyposidérémie rebelle... [1].

Le diagnostic repose en premier lieu sur les tests sérologiques. Le dosage des anticorps anti-gliadine (AAG), d'isotypes IgG et IgA ont été les premiers utilisés. Cependant leur spécificité est d'environ 80% et une élévation des AAG a été décrite dans d'autres pathologies comme l'allergie au lait, la mucoviscidose ou les maladies inflammatoires du tube digestif. Les tests sérologiques les plus

récents, le dosage des IgA anti-endomysium et antitransglutaminase, ont une sensibilité et spécificité proches de 100 % en l'absence de déficit en IgA. Il existe une très forte liaison des gènes HLA DQ2/DQ8 à la MC (> 95 %). L'absence de ces gènes élimine avec une très forte probabilité la MC, mais un résultat positif est peu informatif puisque plus de 20 % de la population est porteuse de ces gènes.

Le diagnostic histologique avec biopsie intestinale reste indispensable et retrouve une hyperplasie des cryptes, une atrophie villositaire plus ou moins sévère, une hypercellularité du chorion et une augmentation des lymphocytes T dans l'épithélium. Ces lésions ne sont pas spécifiques de la MC, mais témoignent seulement d'une hypersensibilité à un antigène alimentaire. En fin de compte, dans les cas difficiles, c'est la présence de sérologies positives très spécifiques qui permet d'authentifier comme cœliaques les lésions histologiques modérées, non spécifiques [1].

2. L'allergie au blé

Nous avons repris, de façon rétrospective, 33 patients ayant une allergie au blé de forme digestive afin de mieux cerner les données cliniques et biologiques (Tableau I). Le diagnostic était fait sur la présence d'un patch test à la farine de blé positif, l'absence d'anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase et l'efficacité du régime d'exclusion, suivi d'une rechute lors de la réintroduction.

L'âge d'apparition des symptômes est souvent précoce. La symptomatologie est dominée par la diarrhée chronique, une cassure de la courbe de poids et le ballonnement abdominal. Les autres symptômes : douleurs abdominales, difficultés d'alimentation, vomissements, infections ORL à répétition ont tous été rapportés dans les formes frustrées de la MC. La seule particularité clinique de nos enfants, est la fréquence des antécédents d'allergie, notamment de l'allergie au lait de vache retrouvée dans plus d'1/3 des cas.

Tous ont eu des tests sérologiques de la MC et un dosage pondéral des IgA totales. Aucun n'avait de déficit en IgA, d'anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase. Les AAG de type IgA étaient élevées 3 fois et les AAG de type IgG étaient élevées dans 5 cas.

Douze enfants ont eu une fibroscopie avec biopsies du grêle. Une atrophie villositaire partielle était présente chez 2 enfants. Chez les 10 autres, la biopsie retrouvait une duodénite non spécifique avec infiltration lymphoplasmocytaire, associée à une infiltration

* Auteur correspondant.
 e-mail : delphine.deboissieu@svp.aphp.fr

à éosinophiles 4 fois et des mastocytes 1 fois. Une gastrite œdémateuse ou interstitielle était associée chez 3 enfants. L'étude du groupe HLA n'a été faite que chez 3 patients, dont l'un avait une atrophie villositaire partielle, et n'a pas retrouvé les gènes HLA DQ2 ou DQ8.

Tableau I
Données cliniques et biologiques concernant 33 enfants ayant une allergie au blé non IgE médiée, d'expression digestive

Sexe	16 M/17 F
Antécédents familiaux d'allergie	61 %
Antécédents personnels	
Allergie au lait de vache	12/33 (36 %)
Autre allergie alimentaire	5/33 (15 %)
Dermatite atopique	5/33 (15 %)
Âge moyen d'introduction du blé dans l'alimentation	8 mois (3 à 15 mois)
Âge moyen d'apparition des symptômes	17 mois (4 à 78 mois)
Âge moyen au moment du diagnostic	24 mois (8-108 mois)
Symptômes cliniques	
Diarrhée chronique	76 %
Cassure de la courbe de poids	70 %
Ballonnement abdominal	55 %
Douleurs abdominales	27 %
Difficultés d'alimentation, anorexie	18 %
Vomissements	15 %
Infections ORL à répétition	9 %
Constipation	3 %
Reflux gastro-œsophagien	3 %
Bilan biologique	
Hyperéosinophilie	18 %
Déficit en IgA	0 %
IgG antigliadine élevées	15 %
IgA antigliadine élevées	9 %
IgA anti-endomysium élevées	0/25
IgA anti-transglutaminase élevées	0/13

Les prick tests et le dosage des IgE spécifiques à la farine de blé sont peu contributifs dans cette forme d'allergie au blé non IgE-médiée. Dans notre série, 1 enfant avait un prick test faiblement positif au blé, un autre avait des IgE spécifiques à la farine de blé à 0,72 KUI/l. Le patch test à la farine de blé, étudiant les mécanismes retardés de l'allergie, est le seul test pouvant aider au diagnostic. Ce test a été étudié chez des patients ayant une allergie au blé de

forme retardée se manifestant le plus souvent par une dermatite atopique [4] parfois d'expression digestive [5, 6]. Il a été rapporté comme le plus sensible dans les réactions allergiques de type retardé au blé [5, 7]. Chez les enfants ayant une dermatite atopique, il a une bonne spécificité de 89 %, mais une faible sensibilité (27 %) [8]. Cependant aucune étude ne fait état de la sensibilité et spécificité de ce test dans les formes digestives d'allergie au blé. Dans notre étude rétrospective, un patch test positif était un critère d'entrée, ce qui empêche de juger de la spécificité et sensibilité de ce test. Les limites actuelles du patch test sont essentiellement l'absence de standardisation, et une lecture du résultat parfois difficile. Dans notre expérience, les faux négatifs existent, mais les faux positifs également. Une étude récente sur une population non sélectionnée d'enfants retrouve des patchs tests positifs pour l'œuf, la tomate ou la farine de blé chez 4 à 11 % des enfants [9]. Si un patch test à la farine de blé positif est évocateur du diagnostic, celui-ci devra être confirmé par l'efficacité du régime d'exclusion prescrit au moins 1 mois, et la rechute des symptômes lors de la réintroduction.

L'évolution à long terme se fait vers une guérison plus ou moins rapide. Chez nos 33 enfants, 27 ont pu être suivis à long terme. Quatorze d'entre eux ont normalisé leur régime dans un délai moyen de 22 mois (10 à 54 mois), 4 enfants ont pu élargir leur régime avec des faibles quantités de blé journalières dans un délai moyen de 9,5 mois. Neuf enfants sont toujours au régime strict après en moyenne 38 mois de régime (6 à 54 mois).

3. Comment faire la différence entre la MC et l'entéropathie au blé ? (Tableau II)

En présence d'une diarrhée chronique, un mauvais appétit et un ralentissement de la courbe de poids, la recherche d'une MC s'impose avec en premier lieu les tests sérologiques. Si les anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase sont positifs, le diagnostic de MC est quasiment certain et une biopsie du grêle confirme le diagnostic.

Tableau II
Différence des résultats entre la maladie cœliaque et l'entéropathie au blé

	Maladie cœliaque	Entéropathie au blé
IgG antigliadine	+	+/-
IgA antigliadine	+	+/-
IgA anti-endomysium	+	-
IgA anti-transglutaminase	+	-
Atrophie villositaire partielle	+	+/-
Patch test au blé	-	+
HLA DQ2/DQ8	> 95 %	20 %
Efficacité du régime d'exclusion	+	+
Évolution à long terme	persistance	guérison

Si les sérologies de la maladie cœliaque sont négatives, ou limitées à une positivité isolée des AAG, la recherche d'une allergie alimentaire doit être envisagée, surtout en présence d'antécédents

d'allergie au lait, avec la pose de patch tests à la farine de blé. Ce test n'est pas disponible en routine, et doit être « fabriqué » lors de la consultation. Si le patch test est positif, le diagnostic d'allergie au blé est hautement probable mais ne sera confirmé que par l'efficacité du régime d'épreuve.

Dans les cas difficiles où la sérologie de MC et le patch test à la farine de blé sont négatifs, l'étude du typage HLA peut éliminer une maladie cœliaque si l'enfant ne possède pas les gènes DQ2/DQ8. Leur présence n'affirme pas le diagnostic de MC, mais seulement le terrain génétique propice. L'absence d'atrophie villositaire sur la biopsie du grêle suggère une allergie, mais la présence d'une atrophie villositaire partielle n'aide pas le diagnostic différentiel. À l'avenir, la mise en évidence de dépôts d'anticorps anti-transglutaminase tissulaires sur la muqueuse intestinale pourrait être une confirmation du diagnostic de la MC [10]. Dans ces situations difficiles, certains préconisent que l'efficacité du régime d'exclusion et la rechute lors de la réintroduction du blé fait le diagnostic de la MC [1]. Plus logiquement, l'efficacité du régime ne fait probablement que la preuve de son utilité et des effets néfastes du blé chez l'enfant, sans préciser les mécanismes en cause.

4. Conclusion

L'allergie au blé fait partie des allergies alimentaires qui semblent se développer chez l'enfant. Le diagnostic différentiel avec la MC est parfois simple mais parfois difficile. Seuls les anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium sont réellement spécifiques de la MC. Dans les cas difficiles, l'étude des gènes HLA peut éliminer une MC en l'absence de DQ2/DQ8. Un diagnostic précis est indispensable dans la prise en charge à long terme : l'évolution de l'allergie est transitoire et les tentatives de réintroduction doivent être régulières, ce qui n'est pas le cas au cours de la MC.

Références

- Schmitz J, Garnier-Lengliné H. Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. *Arch Pediatr* 2008;15:456-61.
- Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:561-6.
- Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:587-94.
- Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-5.
- Majamaa H, Moisiö P, Holm K, et al. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:851-6.
- Kaukinen K, Turjanmaa K, Mäki M, et al. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:942-6.
- Räsänen L, Lehto M, Turjanmaa K, et al. Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy* 1994;49:871-6.
- Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923-9.
- Ronchetti R, Jesenak M, Trubacova D, et al. Epidemiology of atopy patch tests with food and inhalant allergens in an unselected population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:599-604.
- Tosco A, Maglio M, Paparo F, et al. Immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody deposits in the small intestinal mucosa of children with non villous atrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:293-8.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Allergie alimentaire

Les mesures actuelles pour la prévention primaire des allergies chez l'enfant

Current measures for primary prevention of allergic diseases in infants

F. Rancé*

Allergologie-Pneumologie, Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie, Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex, France

Pour comprendre la prévention, il est indispensable de connaître les données fondamentales récentes qui définissent l'allergie comme une perte de tolérance vis-à-vis d'un allergène. De plus, s'il existe bien des sensibilisations *in utero*, celles-ci ne sont que transitoires. Il en résulte que la prévention primaire de l'allergie passe plus par l'acquisition de la tolérance que par la réduction de la charge allergénique.

1. Pour quels nouveau-nés ?

Les mesures de prévention s'adressent aux nouveau-nés issus de famille atopique. L'atopie est définie par l'existence d'une manifestation allergique (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique ou allergie alimentaire) chez un des parents ou un membre de la fratrie du premier degré.

2. Pas d'exclusion alimentaire pendant la grossesse et l'allaitement maternel

L'Académie Américaine de Pédiatrie qui, jusqu'en 2004, préconisait l'éviction de certains aliments pendant la grossesse, cacahuète par exemple, indique en 2008 que l'analyse de toutes les études montre qu'il n'y a pas suffisamment d'arguments pour recommander des évictions alimentaires pendant la grossesse et pendant l'allaitement afin de prévenir les allergies chez l'enfant [1]. Il apparaît de plus qu'un régime d'éviction peut aboutir à des carences et soit source de perturbations psychologiques.

3. En complément ou en relais de l'allaitement maternel, un choix difficile

Si le bénéfice de certaines formules est évident sur le versant statistique, il faut rappeler qu'aucune des préparations pour nourrissons étudiées n'a d'impact sur la survenue d'un asthme ou d'autres manifestations atopiques autre que l'eczéma. Le choix de la formule en complément de l'allaitement ou lors de son arrêt doit être discuté au cas par cas, en connaissant l'amplitude du bénéfice escompté, et en le discutant avec les familles [2-4].

* Auteur correspondant.
e-mail : rance.f@chu-toulouse.fr

3. À quel âge débuter la diversification ?

Si, dans les années 1970, on était persuadé que le lait n'était pas suffisant, et que l'on commençait à nourrir l'enfant dès 2 mois et demi, aujourd'hui on sait que le lait est l'aliment essentiel et suffisant jusqu'à l'âge de 6 mois. D'un point de vue nutritionnel, 6 mois est le bon âge pour la diversification alimentaire, âge auquel un enfant commence à pouvoir mastiquer et à déglutir. Dans l'optique de la prévention des allergies, la diversification alimentaire peut débuter entre l'âge de 4 mois et 6 mois, car il s'agit de la « fenêtre d'opportunité » pour faciliter l'induction de la tolérance alimentaire.

4. Comment effectuer la diversification ?

Chez un nourrisson à risque atopique, l'éviction systématique des allergènes principaux (œuf, poisson, kiwi...) n'est plus recommandée. En revanche, il est conseillé d'évaluer la tolérance aux aliments par un bilan allergologique avant la diversification. L'éviction sera établie en fonction des résultats. Des études ont montré que les enfants chez qui l'introduction de l'œuf, du poisson et autres aliments était retardée avaient développé plus d'allergies alimentaires que ceux chez qui l'introduction de ces aliments avait été réalisée à l'âge habituel, comme pour un enfant sans risque atopique. Ces enfants n'ont pas pu acquérir la tolérance alimentaire par absence de contact avec ces aliments au moment de la fenêtre d'opportunité.

En accord avec les recommandations européennes de 2008, il semble souhaitable de conseiller une diversification après 17 semaines et avant 24 semaines avec des aliments riches en fer (œuf, viande) et en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (œuf, poisson gras) et une introduction progressive du gluten entre 4 et 7 mois, même chez l'enfant allaité (pour diminuer le risque d'allergie au blé, de maladie cœliaque et de diabète de type 1) [3]. Les recommandations américaines de 2008 conseillent une diversification entre 4 et 6 mois sans aucune limitation d'aliment [1].

En revanche, l'introduction des cacahuètes (arachides) et des fruits secs à coque (noix, noisettes, amandes...) entières reste retardée jusqu'à l'âge de 5-6 ans du fait d'un risque important d'inhalation dans les bronches et non du risque allergique.

5. Les questions non résolues

Il reste des questions encore non résolues : faut-il diversifier plutôt à 4 ou à 6 mois en fonction des antécédents ? Faut-il que la diversification soit libre comme le suggèrent les recommandations internationales ou respecter un ordre d'introduction des aliments ? Jusqu'à quel âge est-il préférable de promouvoir un allaitement maternel exclusif ?

Les recommandations pour l'alimentation de la mère et de l'enfant pendant les premiers mois de vie et prévention de l'allergie (en accord avec les recommandations européennes et nord-américaines récentes) [2] devraient être :

- absence de régime pendant la grossesse ;
- allaitement (sans régime chez la mère) pendant 4 à 6 mois ;
- quand un complément de l'allaitement est nécessaire et à défaut d'allaitement : conseiller un hydrolysate extensif de caséine ou certains hydrolysats partiels de protéines du lactosérum ou une formule standard. Le bénéfice à attendre de ces formules est à indiquer aux parents ;
- débiter la diversification après 17 semaines et avant 24 semaines avec des aliments riches en fer (œuf, viande) et en acides gras

polyinsaturés à longue chaîne (œuf, poisson gras) ; l'introduction du gluten est progressive entre 4 et 7 mois.

Références

1. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, and the Committee on nutrition and section on allergy and immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:182-91.
2. Rancé F, Bidat E, Dutau G. Alimentation de la mère et de l'enfant les premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Arch Pediatr* 2009 (sous presse).
3. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. ; ESPGHAN Committee on Nutrition. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2008;46:99-110.
4. Host A, Halken S, Muraro A, et al. ; Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children EAACI section on pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:1-4.

REPRODUCTION INTERDITE



Les régimes d'éviction : indications et modalités

Food avoidance: indications and methods

C. Santos*, S. Flammarion, C. Thumerelle, A. Deschildre

Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU, 59037 Lille cedex, France

Disponible en ligne sur



Mots clés : Allergie alimentaire, Régime d'éviction

L'allergie alimentaire constitue un problème de santé publique. En France, la prévalence de l'allergie alimentaire a été estimée à 4,7 % en population pédiatrique [1]. À l'heure actuelle, le régime d'éviction reste le seul traitement efficace permettant d'éviter la récurrence des symptômes. Celui-ci a clairement un retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et sa famille, peut être à l'origine de troubles du comportement alimentaire et, peut avoir des conséquences sur les apports nutritionnels et la croissance [2, 3].

1. Quelles sont les indications d'un régime d'éviction ?

Un régime d'éviction est indiqué lorsque le diagnostic d'allergie alimentaire est certain. Une histoire clinique évocatrice associée aux résultats de l'exploration allergologique (tests cutanés, IgE spécifiques) peut être suffisante. Dans les autres situations, le diagnostic de certitude passe par la réalisation d'un test de provocation par voie orale (TPO), gold standard du diagnostic de l'allergie alimentaire. Les indications des TPO ont fait l'objet de recommandations [4].

Devant certaines manifestations cutanées (dermatite atopique sévère) ou digestives, un régime d'éviction d'épreuve à visée diagnostique peut être proposé pendant une période de 4 à 6 semaines, idéalement sur la base des résultats du bilan allergologique. En l'absence d'amélioration au terme de cette période de 4 à 6 semaines, ce régime ne sera pas poursuivi et l'enfant devra bénéficier d'une consultation spécialisée. Un régime d'éviction inapproprié et prolongé a des effets néfastes avec le risque de développer une authentique allergie, potentiellement sévère [5]. Le régime d'éviction ne doit pas être initié sur les seuls résultats d'un test allergologique, cutané ou sanguin. De même, lorsque l'on met en évidence des sensibilisations croisées, il n'est pas nécessaire de proposer une éviction pour les aliments consommés jusqu'alors sans réaction [6].

2. Quelles sont les modalités du régime d'éviction ?

L'instauration d'un régime d'éviction nécessite l'aide d'une diététicienne. L'éducation du patient et de sa famille sera axée sur :

- l'apprentissage des aliments à exclure ;
- la connaissance des aliments de substitution et des produits alternatifs ;
- la prévention des carences nutritionnelles (supplémentation calcique notamment chez les enfants allergiques aux protéines de lait de vache et traités par des hydrolysats de protéines) ;
- l'adaptation du régime : faut-il un régime strict ou autoriser en fonction de la tolérance des petites quantités de l'aliment ou des aliments comportant un étiquetage préventif ? Peut-on autoriser l'aliment sous certaines formes : forme cuite, huile d'arachide, lécithines ?

2.1. Indications d'un régime d'éviction « strict »

Les directives européennes (2003/89/CE et 2006/142/CE) obligeant à déclarer dans la liste des ingrédients toutes les substances ou dérivés de substances provenant de 14 allergènes, quelle que soit leur quantité, constituent une avancée (Tableaux I et II). Cependant, on constate l'apparition d'étiquetages préventifs indiquant une contamination potentielle avec des termes tels que « peut contenir », « présence possible/éventuelle de », « fabriqué/produit dans un atelier utilisant », « peut contenir des traces » etc. Ce type de mention induit la confusion chez le consommateur, et l'éviction à tort de certains produits. Le régime d'éviction strict est celui qui s'étend au-delà de l'aliment visible ou cité dans la liste des ingrédients. Les indications d'un tel régime sont limitées aux enfants ayant présenté une réaction, a fortiori sévère, pour une très faible quantité d'aliment, pouvant correspondre à un aliment « caché » ou à des traces. Lorsque la dose réactogène est connue et qu'elle est infime, il faudra éliminer l'aliment sous toutes ses formes, y compris pour les aliments à étiquetage conditionnel.

2.2. Indications d'un régime « adapté »

Cette situation correspond à différents cas de figures. La première est celle des enfants allergiques à un aliment sous une forme, aliment qui peut être toléré sous une autre. Le principal exemple est l'œuf, qui non toléré sous forme crue peut l'être sous

* Auteur correspondant.
e-mail : a-santos@chru-lille.fr

forme cuite [7]. L'huile d'arachide est consommée sans réaction chez la majorité des enfants présentant une authentique allergie à l'arachide [8]. La lécithine d'œuf est tolérée par la plupart des allergiques à l'œuf et pourrait ne pas faire l'objet d'une éviction systématique.

La deuxième situation est celle des enfants qui tolèrent une certaine quantité d'aliment. Celle-ci peut être déterminée par un TPO. Dans ce cas, avec l'aide d'une diététicienne, il est possible de permettre la consommation de certains aliments dont la composition est connue, en établissant des tables d'équivalence [9]. Ce cas de figure passe là encore par l'éducation des parents et dès que possible des enfants. Cette stratégie a comme conséquence une amélioration de la qualité de vie de l'enfant, qui pourra consommer en petites quantités des aliments jusqu'alors interdits. Il convient donc de choisir le régime qui altère le moins possible la qualité de vie en l'adaptant à l'âge de l'enfant, à l'aliment en cause et à la dose réactogène [10].

Le régime d'éviction strict n'a pas fait la preuve de son efficacité quant à la facilitation ou l'accélération de la guérison de l'allergie alimentaire. Est-ce que la consommation régulière et « contrôlée » de l'aliment ne pourrait pas au contraire faciliter l'acquisition de la tolérance voire accélérer la guérison de l'allergie alimentaire ? Des études seront nécessaires pour évaluer l'impact de ce type de régime.

Tableau I
Liste des allergènes à déclaration obligatoire (directive 2003/89/CE)

- Céréales contenant du gluten (à savoir blé, seigle, orge, avoine, épeautre, Kamut ou leurs souches hybridées), et produits à base de ces céréales.
- Crustacés et produits à base de crustacés.
- Œufs et produits à base d'œufs.
- Poissons et produits à base de poissons.
- Arachides et produits à base d'arachides.
- Soja et produits à base de soja.
- Lait et produits à base de lait (y compris le lactose).
- Fruits à coque, à savoir amandes, noisettes, noix, noix de cajou, noix de pécan, noix du Brésil, pistaches, noix de Macadamia et noix du Queensland, et produits à base de ces fruits.
- Céleri et produits à base de céleri.
- Moutarde et produits à base de moutarde.
- Graines de sésame et produits à base de graines de sésame.
- Anhydride sulfureux et sulfites en concentrations de plus de 10 mg/kg ou 10 mg/l exprimées en SO₂.

Tableau II
Liste des allergènes à déclaration obligatoire (directive 2006/142/CE)

- Lupin et produits à base de lupin.
- Mollusques et produits à base de mollusques.

Références

1. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy* 2005;35:167-72.
2. Primeau MN, Kagan R, Joseph L et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1135-43.
3. Flammarion S, Santos C, Jouannic L et al. Évaluation de la croissance et des apports nutritionnels des enfants suivis pour allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006;46:593.
4. Deschildre A, Bonnel C, Thumerelle C, et al. Quelles sont les indications d'un test de provocation oral ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2007;47:190-2.
5. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, et al. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
6. Rancé F, Deschildre A. Recommandations pour la pratique clinique. Test de provocation par voie orale aux aliments chez l'enfant. Quand, pour qui et comment ? Conclusion et points non résolus. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006;46:680-2.
7. Eigenmann PA. Anaphylactic reactions to raw eggs after negative challenges with cooked eggs. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:587-8.
8. Feuillet-Dassonval C, Agne PSA, Rancé F, et al. Le régime d'éviction chez les allergiques à l'arachide. *Arch Pédiatr* 2006;13:1245-51.
9. de Boissieu D. Allergie au lait de vache : régime strict ou élargi ? *Arch Pédiatr* 2007;14:310-2.
10. Rancé F, Bidat E. Les régimes d'éviction : pour qui, comment ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006;46:221-6.



Infections materno-fœtales

Materno-fetal infections

Y. Aujard

Service de réanimation et pédiatrie néonatale. Hôpital Robert-Debré. Assistance publique-Hôpitaux de Paris et Faculté Denis-Diderot, France

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Nouveau-né,
Infections bactériennes, Infections virales,
Infections materno-fœtales

En 15 ans, cinq progrès essentiels ont marqué le diagnostic et la prise en charge des infections materno-fœtales (IMF) en France :

- la prise en compte de l'épidémiologie bactérienne dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste ;
- la connaissance de l'épidémiologie microbienne et clinique des méningites néonatales et la place des fluoroquinolones ;
- l'apparition de nouveautés thérapeutiques pour les traitements et les préventions des infections à herpès, cytomégalovirus (CMV) et du Sida (VIH) dont le diagnostic prénatal et une chimioprévention efficace sont la base du succès actuel de ces traitements.

1. Épidémiologie microbienne et implications thérapeutiques

La nature et la fréquence des germes responsables d'IMF chez le nouveau-né varient en fonction de facteurs géographiques, de l'âge gestationnel et dans le temps. En France, les streptocoques du groupe B (SGB) restent prédominants, malgré la prophylaxie perinatale utilisée dans plus de 70 % des maternités ; mais les colibacilles (*E coli*) – dont 40 % sont résistants à l'ampicilline – ont une responsabilité croissante, en particulier chez les prématurés. La prévention est réservée aux mères colonisées à SGB, à celles présentant une bactériurie ou qui ont des antécédents d'IMF à ce germe [1]. Les streptocoques non B, dont les entérocoques, sont en cause dans 4 à 8 % des cas ; les IMF à *Listeria* ont beaucoup diminué en 20 ans, moins de 2 %. La faible incidence des infections confirmées par un prélèvement central – seulement 5 à 7 % des hémocultures sont positives – contraste avec la fréquence des IMF probables [2]. La mauvaise sensibilité des hémocultures n'est pas expliquée que par le faible volume de sang prélevé : 1 ml de sang permet d'isoler théoriquement une concentration bactérienne de 10 colonies/ml. Toutefois, un volume minimum d'au moins 1 % de la masse sanguine est recommandé [3] et la réalisation d'une hémoculture anaérobie ne paraît indispensable qu'en cas de signe d'orientation clinique (odeur fétide). La ponction lombaire n'est faite d'emblée qu'en cas de signe d'appel neurologique ; elle est réalisée secondairement si l'hémoculture

est positive ou, éventuellement, si le syndrome inflammatoire est important, d'autant que l'absence de signe neurologique est retrouvée dans 37 % des cas des méningites [4]. L'examen cyto bactériologique des urines dans les premiers jours de vie a été abandonné, malgré 1 à 2 % d'examens positifs. Le recours à la biologie moléculaire mettant en évidence par PCR un ADN bactérien « universel » dans le sang ou le LCR est en cours d'évaluation [5]. Le choix de l'antibiothérapie initiale est basé sur la connaissance de l'épidémiologie en fonction de l'âge gestationnel et, dans certains cas, de l'isolement d'un pathogène chez la mère, avant l'accouchement. La rareté des *Listeria* et des entérocoques implique de choisir une antibiothérapie constamment efficace sur les *E coli* et les SGB.

Une bithérapie par amoxicilline + aminoside ou, plus souvent, céfotaxime + aminoside [2] a remplacé la trithérapie préconisée dans les années 90 [6] ; l'adjonction d'un aminoside, de préférence une fois par jour, pendant 2 à 4 jours, n'a jamais fait l'objet d'une évaluation clinique mais reste très utilisée en France. L'apparition récente d'*E coli* résistants aux céphalosporines de 3^e génération [7] implique une extrême vigilance, le céfotaxime étant alors remplacé par l'imipénème.

2. Méningites néonatales : place des fluoroquinolones

L'épidémiologie des méningites bactériennes néonatales n'est connue en France que depuis 6 ans, grâce au relevé prospectif de l'observatoire GPIP/ACTIV. Globalement, les SGB sont très majoritaires, 84 % contre 11 % d'*E coli*. Toutefois, cette distribution est très différente en fonction du terme : à terme, SGB 93 % et *E coli* 6 % ; chez le prématuré, SGB 35 % vs 47 % pour *E coli* [8]. Les autres germes sont rares : méningocoques B = pneumocoques, 1 % ; *Listeria = Citrobacter*, 1,4 %. La fréquence des complications, précoces et tardives, est la caractéristique principale des méningites néonatales. La mortalité globale est de 13,7 % mais est plus élevée chez le prématuré, 26,7 %. Les complications immédiates, infarctus ischémohémorragiques, ventriculites et surtout abcès cérébraux sont retrouvés dans 16 % des cas. Leur fréquence est réduite par l'adjonction à l'antibiothérapie habituelle de ciprofloxacine dans les 4 à 5 premiers jours du traitement [9]. La concentration élevée de cet antibiotique dans les leucocytes expliquerait leur effet

* Auteur correspondant.
e-mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr

thérapeutique préventif au niveau des abcès et des ventriculites. En cas de SGB, l'utilisation de la rifampicine, en remplacement de la fluoroquinolone, est plus logique *in vitro* mais n'a pas fait l'objet d'une évaluation clinique. L'incidence des séquelles à moyen et long terme n'est pas connue en France mais est de 20 à 50 % dans la littérature. La durée du traitement est prolongée, 21 jours ; elle peut être raccourcie à 15 jours uniquement pour les méningites à SGB évoluant favorablement et dont la souche n'est pas tolérante à la pénicilline. Cette durée prolongée permet d'éviter une rechute observée quel que soit le germe.

3. Infections virales

3.1. Herpès (HSV)

L'incidence de l'infection herpétique néonatale en France est de 2,0 à 2,5 pour 100 000 naissances. Les deux virus, HSV1 (27 à 36 %) et surtout HSV2 (64 à 73 %) sont en cause [10]. L'atteinte fœtale est 10 fois plus fréquente lors d'une primo-infection – 31 à 40 % – que lors d'une récurrence, 3 %. La localisation au col utérin du virus HSV2 explique que la contamination soit dans 85 % perinatale ; une contamination anténatale est possible, inférieure à 10% des cas. La contamination postnatale – 5 à 10 % – est surtout observée avec HSV1 à partir de la mère ou de l'entourage. Les premiers signes cliniques chez l'enfant apparaissent après un délai de 4 à 14 jours. Selon la gravité de l'atteinte, on distingue trois grandes formes cliniques : formes disséminées (20 à 60 %), formes neurologiques (30 à 40 %) et formes localisées (30 à 40 %) qui atteignent la peau, l'œil et/ou la bouche.

Le pronostic a été transformé par une meilleure utilisation de l'acyclovir, seul traitement utilisable, mais dont la posologie initialement recommandée était trop faible et qui, de plus, était donné pendant un temps insuffisant. En doublant les doses, soit 60 mg/kg/j en 3 prises, et en augmentant la durée de 10 à 21 jours, la mortalité des formes neurologiques est passée de 19 à 6 % et celle des formes disséminées de 61 à 31 % [11].

3.2. CMV

L'infection à CMV est la plus fréquente des infections virales du nouveau-né avec une incidence de 2,5 pour 1000 naissances en France, soit 2000 par an, dont 1800 sont asymptomatiques à la naissance. Le risque de contamination fœtale est 10 fois plus élevé – 31 à 45% – lors d'une primo-infection au cours de la grossesse que lors d'une récurrence. Le taux de séroconversion est de 1,2 % pendant la grossesse : une sérologie positive en début de grossesse n'est donc pas protectrice. Ce constat a fait réfuter la réalisation d'une sérologie systématique, et donc remboursée, en début de grossesse [12]. Après ponction de sang fœtal, l'étude de l'avidité des anticorps spécifiques permet de définir trois zones de risque : < 30 % = infection récente et risque élevé pour le fœtus ; > 70 % = infection ancienne et donc risque faible ; entre 30 et 70 % pas de conclusion possible [13]. Près de 90 % des nouveau-nés sont asymptomatiques à la naissance. En l'absence de traitement, l'évolution d'une forme généralisée avec atteinte pulmonaire est souvent rapidement mortelle. En cas de survie, en particulier pour les foetopathies étendues non diagnostiquées *in utero*, les lésions neurologiques et/ou sensorielles sont constantes et aboutissent à un handicap sévère.

Les infections asymptomatiques ont également un risque neuro-sensoriel. Globalement les séquelles des infections congénitales à CMV sont 10 fois plus importantes au décours des primo infections que des réinfections : surdité unilatérale 85 vs 7,4 % ; surdité bila-

térale, 37,7 vs 2,7 % ; troubles du langage 27 vs 1,7 % ; chorioretinite 27,7 vs 1,7 % ; quotient intellectuel < 70, 55 vs 3,7 % [14]. Ces risques confirment la nécessité d'un suivi prolongé, en particulier neuro-sensoriel, y compris dans les formes pauci ou asymptomatiques.

Le diagnostic biologique postnatal repose sur l'isolement du CMV dans les urines (2 recherches à 24 heures d'intervalle) et surtout la mise en évidence dans le sang du virus par l'antigénémie pp65 et surtout la PCR quantitative. Une concentration supérieure à 1000 copies/100 000 GB dans le sang est associée à un mauvais pronostic [15] ; une concentration élevée dans les urines à la naissance est également associée à un risque plus important de séquelles sensorielles. Depuis 1993, une chimiothérapie spécifique par le ganciclovir (Cymevan®) est utilisable [16]. Ses indications, chez le nouveau-né, ne font pas encore l'objet d'un consensus. Ce sont essentiellement la chorioretinite, l'hépatite (transaminases) et la pneumopathie. Le risque évolutif, en particulier auditif, semble lié à l'intensité de la virémie initiale et des protocoles internationaux sont en cours pour évaluer l'intérêt d'un traitement systématique chez les nouveau-nés dont la virémie est élevée, dans le but de réduire le risque de séquelles. Le schéma posologique actuel est de 7,5 mg/kg, 2 fois par jour pendant 6 semaines, sous surveillance des taux de leucocytes et de plaquettes [16]. Un relais par la forme orale, le valganciclovir (Rovalcyte®) est utilisable mais, chez le nouveau-né, ses indications ne sont pas encore définies ; la posologie actuellement conseillée est de 30 mg/kg/j [17].

4. Sida

Le syndrome immunodéficientaire acquis (Sida) chez le nouveau-né est la conséquence d'une contamination habituellement trans-placentaire, en fin de grossesse, par une mère porteuse du virus. L'épidémie n'est pas maîtrisée et la contamination hétérosexuelle explique une augmentation de l'infection chez les femmes. Malgré l'intérêt d'un traitement spécifique périnatal, la sérologie VIH n'est malheureusement pas obligatoire en début de grossesse mais n'est pratiquée qu'après consentement de la femme, alors qu'un tiers des échecs du dépistage est lié à un déni de séropositivité. Spontanément le risque de contamination fœtale est de 20 % : 7 % *in utero* et 13 % *per partum* ; l'allaitement maternel augmente encore ce risque de 10 %. Le choix d'une naissance par césarienne avait permis de baisser ce risque à moins de 10 %. Il est réduit à moins de 1 % grâce à la monothérapie par l'AZT (Rétrovir®), éventuellement une bi- ou une tri-thérapie en fonction de la charge virale dans le sang maternel, en *pre* et *per partum* [18]. En effet, la charge virale (CV) est le principal facteur de risque : supérieure 10 000 copies/ml, le taux de transmission mère/enfant est proche de 8 % ; inversement, une CV < 500 copies autorise une naissance par voie basse ; au-delà, une césarienne sous traitement reste indiquée, avant le début de travail [19]. Elle est suivie d'une mono, bi, voire d'une trithérapie chez le nouveau-né. La chimiothérapie est poursuivie, chez le nouveau-né pendant les 4 à 6 premières semaines de vie. La surveillance post-natale est basée sur une PCR à J3, J15 et à 6 semaines de vie ; le traitement est interrompu si les examens sont négatifs. Inversement, il est poursuivi dans le cadre d'une consultation spécialisée.

5. Conclusion

Les progrès enregistrés dans la prise en charge des IMF bactériennes et virales reposent sur une approche prénatale de ces

infections, une meilleure connaissance de leur épidémiologie clinique et microbienne et une meilleure utilisation des chimiothérapies spécifiques.

Références

1. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Conférence de consensus. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien. 2001. <http://has-sante.fr>
2. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Conférence de consensus. Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne du nouveau-né. 2002. <http://has-sante.fr>
3. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996;129:275-8.
4. Wiswell TE, Baumpart S, Gannon CM, et al. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995;95:830-6.
5. Laforgia N, Coppola B, Carbone R, et al. Rapid detection of neonatal sepsis using polymerase chain reaction. *Acta Paediatr* 1997;86:1097-9.
6. Aujard Y. Traitement des infections néonatales : place des céphalosporines. *Presse Med* 1987;16:2176-9.
7. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, et al. Risk factors for and outcome of bloodstream infections caused by extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005;115:942-9.
8. Aujard Y, Delaroque F, Levy C, et al. Méningites bactériennes du nouveau-né. 26^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI), Paris 2006. Abstract 197/47 (non publié).
9. Le Huidoux P, Bingen E, Bedu A, et al. Méningites néonatales : place des fluoroquinolones. *Journées Parisiennes Pédiatrie*. Flammarion, Paris, 1999:p15-21.
10. Aujard Y. Modalités des traitements locaux et généraux, médicamenteux ou non, dans la prise en charge du nouveau-né suspect d'être infecté/contaminé par HSV1/HSV2. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:655-61.
11. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high dose of intravenous acyclovir on the management of neonatal Herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 2001;108:230-8.
12. Parent du Chatelet I. Enquête sur les infections congénitales à cytomegalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine. Institut National de Veille Sanitaire. France Repro eds, Paris, 2007 (32 pages).
13. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Hum Immunol* 2004;65:410-5.
14. Boppana SB, Fawler KB, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104:55-60.
15. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006;117:e76-83.
16. Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:50-9.
17. Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008;197:836-45.
18. Suksomboon N, Poolsup N, Ket-Aim S. Systematic review of the efficacy of antiretroviral therapies for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:293-311.
19. Volmink J, Siegfried NI, Van Der Merwe L, et al. Antiretroviral for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Data Base Syst Rev* 2007;24:CD 003510.



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Diagnostic prénatal,
 Médecine fœtale

Diagnostic non invasif des pathologies fœtales sur étude du sang maternel

Non invasive diagnosis of fetal diseases by maternal blood tests

J.-M. Costa

Laboratoire Pasteur Cerba, Cergy-Pontoise, France

Le risque de perte fœtale associé aux procédures invasives de diagnostic prénatal (villosités chorales, liquide amniotique ou sang fœtal) a incité depuis longtemps à la recherche de moyens non invasifs de diagnostic prénatal des maladies génétiques ou chromosomiques.

Les travaux ont longtemps porté sur l'isolement et l'analyse de cellules fœtales à partir du sang maternel. Si la présence de cellules fœtales dans la circulation sanguine est une réalité qui n'est plus à démontrer à l'heure actuelle, leur utilisation comme moyen de diagnostic prénatal reste encore très limitée si ce n'est inexistant en pratique clinique. Le diagnostic prénatal de maladies monogéniques a déjà été réalisé dans le passé par ce moyen, mais il reste anecdotique malgré les développements récents. La seule étude clinique réalisée à grande échelle à ce jour pour le diagnostic non invasif de la trisomie 21 fœtale et du sexe fœtal a abouti à la conclusion qu'un tel diagnostic ne peut pas être proposé actuellement en raison d'un manque de sensibilité et de spécificité, et se heurte toujours à la problématique de l'isolement et de l'enrichissement des cellules fœtales trop peu nombreuses. Malgré l'apport de nouvelles techniques d'isolement, cette approche diagnostique se heurte toujours à la difficulté de l'analyse unicellulaire même si de nouvelles méthodes apparaissent (QF-PCR, FISH, CGH array...). L'analyse des cellules fœtales (trophoblastiques) endocervicales pourrait être une solution alternative intéressante. Contrairement aux cellules fœtales circulantes dont l'origine cellulaire est multiple, les cellules fœtales isolées au niveau cervical sont toutes issues du placenta et l'environnement cellulaire maternel est moins complexe. Toutefois, cette approche n'a pas encore fait la preuve ni de son efficacité, ni de son innocuité et n'est donc pas disponible pour la pratique clinique.

La découverte de quantités importantes d'ADN fœtal libre circulant dans le plasma (ou le sérum) a ouvert de nouvelles voies de recherche et perspectives [1]. Les nombreux travaux réalisés à ce jour ont déjà permis d'acquérir une bonne compréhension des mécanismes physiologiques conduisant à la présence de cet ADN fœtal dans le plasma/sérum des femmes enceintes. L'ADN fœtal est relargué dans la circulation maternelle majoritairement à partir des cellules syncytiotrophoblastiques et devient détectable

dès la 6^e semaine d'aménorrhée [2]. Sa concentration augmente tout au long de la grossesse puis il disparaît très rapidement en quelques heures après l'accouchement et ne persiste pas d'une grossesse à une autre dans le sang maternel.

Contrairement à l'approche cellulaire, l'analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel, quelques années seulement après sa découverte, fait partie intégrante des outils du diagnostic prénatal même si ces tests sont encore réservés à de rares laboratoires spécialisés. Les applications cliniques sont clairement définies et validées même si elles restent encore très limitées : détermination du sexe fœtal (recherche de séquences Y absentes du génome maternel) [3] et génotypage RHD fœtal (gène RHD absent du génome maternel chez les patientes RhD-négatif) [4, 5].

La possibilité de définir le génotype RHD fœtal de manière non invasive offre de nombreux avantages. Outre le fait qu'elle permet d'éviter une potentialisation de l'allo-immunisation engendrée par un geste invasif, elle est surtout intéressante chez des patientes à risque (RhD-négatif) mais ne devant pas subir a priori de geste invasif. Chez ces dernières, la connaissance de ce génotype RHD peut ainsi, en cas de fœtus RhD-négatif, alléger la surveillance de la grossesse (surveillance sérologique, injection d'anti-D...) et réserver aux seules patientes RhD-négatif porteuses d'un fœtus RhD-positif l'exposition à un produit dérivé du sang (immunoglobuline anti-D). L'utilisation du génotypage RHD fœtal est ainsi proposée dans les dernières recommandations pour la pratique clinique émises par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus-D fœto-maternelle [6].

Les autres perspectives diagnostiques à partir de l'ADN fœtal circulant (notamment la détection de mutations ponctuelles) sont limitées du fait de l'impossibilité d'analyser les séquences génétiques d'origine maternelle puisque le fœtus partage pour moitié son génome avec sa mère. Par contre, des développements récents (utilisation de spectrométrie de masse), pourraient permettre la détection ultra-sensible et reproductible de mutations ponctuelles (ou SNPs) d'origine paternelle [7]. L'isolement de l'ADN fœtal et son analyse spécifique à travers ses caractéristiques physico-chimiques (taille, méthylation...) est également une voie prometteuse.

Enfin, la démonstration que des ARN fœtaux sont également présents dans la circulation maternelle ouvre de nouvelles perspectives ; ces transcrits étant produits par des cellules du placenta, leur

* Auteur correspondant.
 e-mail : jmcosta@pasteur-cerba.com

analyse est indépendante du génome maternel. Cette approche est très prometteuse en ce qui concerne le diagnostic d'anomalies chromosomiques fœtales [8]. Cette dernière application fait l'objet de recherches intensives à travers le monde. Différentes pistes sont explorées et devraient bientôt aboutir [9, 10].

Références

1. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485-7
2. Flori E, Doray B, Gautier E, et al. Circulating cell-free fetal DNA in maternal serum appears to originate from cyto- and syncytiotrophoblastic cells. Case report. *Hum Reprod* 2004;19:723-4.
3. Costa JM, Benachi A, Gautier E et al. First-trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR. *Prenat Diagn* 2001;21:1070-4.
4. Gautier E, Benachi A, Giovangrandi Y, et al. Fetal RHD genotyping by maternal serum analysis: a two year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:666-9.
5. Bianchi DW, Avent ND, Costa JM et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal rhesus D. Ready for Prime(r) time. *Obstet Gynecol* 2005;106:841-4.
6. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommendations for clinical practice. Prevention in materno-fetal Rh immunization (December 2005). *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:360-5.
7. Li Y, Holzgreve W, Hahn S. Size fractionation of cell-free DNA in maternal plasma and its application in noninvasive detection of fetal single gene point mutations. *Methods Mol Biol* 2008;444:239-51.
8. Lo YM, Tsui NB, Chiu RW, et al. Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection. *Nat Med* 2007;13:218-23.
9. Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, et al. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;5:16266-71.
10. Chiu RW, Chan KC, Gao Y, et al. Non invasive prenatal diagnosis of foetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:20458-63.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Toxoplasmose congénitale,
 Diagnostic prénatal

Traitement anténatal de la toxoplasmose congénitale

Prenatal treatment for congenital toxoplasmosis

F. Kieffer^{1,*}, P. Thulliez², M. Kassis¹, V. Rigourd¹, J.-F. Magny¹

¹Service de néonatalogie, Institut de Puériculture, 26, boulevard Brune, 75014 Paris, France

²Laboratoire de toxoplasmose, Institut de Puériculture, 26, boulevard Brune, 75014 Paris, France

La prise en charge thérapeutique des primo-infections maternelles de toxoplasmose en cours de grossesse est bien codifiée en France. Lorsque l'infection maternelle a lieu pendant les deux premiers trimestres, un traitement par spiramycine est débuté immédiatement en attendant la réalisation d'une amniocentèse à partir de 18 SA et au moins 4 semaines après la date estimée de l'infection maternelle. L'ADN de *Toxoplasma gondii* dans le liquide amniotique est recherché par PCR avec une spécificité de 100 %. En cas de résultat négatif, la spiramycine est poursuivie conjointement à une surveillance échographique jusqu'à l'accouchement. Lorsque le résultat de la PCR est positif, la spiramycine est remplacée par une association pyriméthamine-sulfamide avec des échographies bimensuelles. Les primo-infections maternelles du troisième trimestre de la grossesse s'accompagnant d'un taux de transmission élevé, des équipes proposent de ne pas effectuer d'amniocentèse et de traiter de façon présomptive par pyriméthamine-sulfamide, alors que d'autres continuent à utiliser le schéma employé lors des infections des deux premiers trimestres.

Bien que familière, cette politique de prise en charge anténatale est unique. Ainsi en Europe, seules l'Italie (avec des disparités régionales) et la Belgique ont un programme proche de celui effectué en France. En Autriche, après 15 SA, les femmes reçoivent une association pyriméthamine-sulfamide dès la séroconversion avec un arrêt du traitement si le résultat de l'amniocentèse est négatif. Les différentes attitudes observées sont le reflet de la diversité géographique de l'épidémiologie de l'infection à *Toxoplasma gondii* associée à la diminution régulière de sa séroprévalence (baisse de 20 % entre les deux enquêtes périnatales de 1995 et 2003 en France), mais aussi de la fragilité des bases du traitement anténatal. Ce dernier comporte deux aspects : la prévention de la transmission materno-fœtale et la réduction des manifestations cliniques chez les enfants infectés.

La prévention de la transmission materno-fœtale par le traitement anténatal avec de la spiramycine est basée sur l'étude de Desmonts et Couvreur publiée en 1974. Le pourcentage de toxoplasmoses congénitales était significativement plus faible ($p < 0,001$) chez les femmes traitées par spiramycine (26 %) que parmi celles non traitées (63 %). Plusieurs biais doivent pondérer ce résultat : 142 (38 %) des femmes initialement incluses avaient été perdues de vue et

les deux groupes étaient non comparables (parmi les infections du premier trimestre 24 femmes avaient été traitées et 6 non traitées) sans ajustement de l'analyse sur l'âge gestationnel. Depuis cette date aucune étude randomisée n'est venue étayer ce résultat alors que quatre études observationnelles incluant respectivement 144, 554, 856 et 1208 femmes n'ont pas mis en évidence de réduction du risque de transmission materno-fœtale par le traitement anténatal. Des critiques méthodologiques importantes peuvent également être adressées à ces articles, la principale concernant le groupe non traité toujours de très faible effectif (6 % à 20 % de l'effectif total) et correspondant majoritairement à des primo-infections du troisième trimestre.

En ce qui concerne les manifestations cliniques chez les enfants infectés, l'intérêt du traitement anténatal par pyriméthamine et sulfamide avait été suggéré par deux études au début des années 1990. Dans la première, Hohlfeld et al avaient trouvé, avec un recul moyen de 19 mois, une augmentation des formes infracliniques de 10 à 67 % au premier trimestre et de 37 à 77 % au deuxième trimestre lorsqu'un traitement anténatal par pyriméthamine et sulfamide était donné dans les infections fœtales prouvées versus spiramycine seule jusqu'à l'accouchement. Outre le fait que le groupe spiramycine était issu d'une série historique, la principale critique de cette étude est que le taux d'interruption de grossesses était de 38,2 % aboutissant à une sélection des cas les moins sévères. Dans la deuxième, Couvreur et al. ont comparé deux groupes d'enfants dont le diagnostic a été porté en anténatal ($n = 52$, avec un traitement anténatal par pyriméthamine et sulfamide) ou à la naissance (groupe historique, $n = 51$, traitement anténatal par spiramycine). Il y avait une augmentation significative des formes infracliniques dans le premier groupe (57 % versus 33,3 % $p = 0,013$) mais sans diminution de l'incidence des calcifications (19,6 % vs 23 %) ni des chorioretinites (29,5 % vs 21 % $p = 0,34$).

Après ces résultats peu probants, quatre études observationnelles ont été publiées. Foulon trouvait qu'un traitement anténatal réduisait le risque de forme symptomatique (OR = 0,3 IC 95 % = 0,1-0,86) et de forme sévère (OR = 0,14 IC 95 % = 0,04-0,58) et que la précocité du traitement avait un effet positif sur l'incidence des séquelles. Sur une cohorte de 181 enfants vivants infectés, Gras et al ne montraient pas de supériorité du traitement pyriméthamine/sulfamide sur la spiramycine dans la réduction du risque de signes cliniques ni d'effet du délai infection maternelle-début du traitement. En incluant cette cohorte dans une plus large, le même auteur a publié 4 ans après des résultats montrant qu'un traitement prénatal (quel

* Auteur correspondant.
 e-mail : ipp.kieffer@free.fr

qu'il soit) débuté moins de 4 semaines après l'infection maternelle diminuait le risque de lésion intracrânienne (OR = 0,28 IC 95 % = 0,08-0,75) et que l'absence de traitement anténatal comparé à de la spiramycine doublait le risque de lésion intracrânienne. Il ne mettait pas en évidence d'effet du traitement anténatal sur les lésions oculaires, ce que retrouvait également l'étude de Binquet. Devant ces données discordantes, une méta-analyse effectuée à partir des données individuelles des couples mère-enfant a été conduite à partir des études précédentes.

Vingt cohortes sur une période de 1980 à 2005 ont été incluses, totalisant 1721 femmes et 506 enfants vivants infectés (29,4 %), 22 interruptions médicales de grossesse et 13 morts fœtales in utero. L'analyse de l'effet du traitement anténatal sur la transmission a porté sur 1438 femmes, excluant les cohortes provenant d'Amérique du Sud (souches de *T. gondii* de virulence particulière) et du Nord (détection des calcifications intracrâniennes par tomographie de sensibilité différente de leur dépistage par échographie). Les résultats montrent qu'un délai entre la primo-infection maternelle et le début du traitement < 3 semaines réduit d'un facteur deux le risque de transmission par rapport à un délai ≥ 8 semaines (Tableau I). Le type de traitement n'a pas d'effet significatif.

Tableau I
Effet ajusté du délai et du type de traitement prénatal, de l'âge gestationnel à la primo infection maternelle et de la latitude sur la transmission verticale

	OR (IC 95 %)	p
délai infection - traitement		0,05
< 3 semaines (n = 312)	0,48 (0,28-0,80)	
3 à < 5 semaines (n = 442)	0,64 (0,40-1,02)	
5 à < 8 semaines (n = 360)	0,60 (0,36-1,01)	
> 8 semaines (n = 324)	1 (ref)	
spiramycine vs P+S	0,79 (0,55-1,13)	0,19
AG (par SA)	1,15 (1,12-1,17)	< 0,0001
latitude (par 5° d'augmentation)	0,71 (0,53-0,96)	0,03

P+S = pyriméthamine-sulfamide

* plus on habite près de l'équateur, plus la quantité de parasites présente dans le sol est élevée et le risque de contamination humaine également.

Les données concernant les manifestations cliniques chez les enfants infectés ont été également restreintes aux 550 enfants issus des cohortes européennes pour les mêmes raisons que précédemment. L'augmentation de l'âge gestationnel est retrouvé très fortement associé à une décroissance du risque de lésion intracrânienne et très faiblement avec le risque de chorioretinite. Aucun type de traitement n'est associé à une diminution de manifestations cliniques (Tableau II). Un effet significatif « délétère » d'un traitement prénatal par spiramycine suivi par pyriméthamine-sulfamide est même observé sur le risque de chorioretinite correspondant à un biais d'indication du changement de traitement (charge parasitaire plus élevée, anomalies échographiques). Depuis l'étude Syrocot, une étude a montré qu'un traitement antiparasitaire débuté plus de 8 semaines après la primo-infection

maternelle majorait le risque de chorioretinite pendant les deux premières années (HR = 2,54 IC 95 % = 1,14-5,65).

Tableau II
Effet ajusté de l'âge gestationnel à la primo-infection maternelle, du délai et du type de traitement anténatal sur les manifestations cliniques pendant la première année chez les enfants infectés

	choriorétinite (n = 524)		lésions cérébrales (n = 494)	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
AG par SA	0,97 (0,93-1)	0,04	0,91 (0,87-0,95)	< 0,0001
<i>traitement prénatal</i>				
aucun (n = 164)	1 (ref)	0,03	1 (ref)	0,41
spiramycine < 5 sem. (n = 112)	0,86 (0,36-2,1)		0,37 (0,09-1,54)	
spiramycine ≥ 5 sem. (n = 143)	0,98 (0,42-2,32)		0,83 (0,28-2,42)	
P+S uniquement (n = 67)	0,82 (0,30-2,29)		0,73 (0,22-2,48)	
spiramycine puis P+S (n = 64)	2,89 (1,29-6,49)		1,40 (0,46-4,24)	

P+S = pyriméthamine-sulfamide

En plus des résultats des études cliniques, il existe quelques données expérimentales animales et pharmacologiques :

- chez le singe Rhésus gravide, une primo-infection maternelle à l'équivalent du deuxième trimestre aboutit à la mise en évidence par PCR d'ADN de *T. gondii* en moins de 10 jours dans 75 % des cas ;
- pour la spiramycine : la concentration minimale inhibitrice est de 1 µg/ml *in vitro* avec une relation linéaire entre l'inhibition de la croissance de *T. gondii* et une concentration de spiramycine allant de 1 à 100 µg/ml. Les concentrations sériques maternelles sont invariables selon le trimestre de la grossesse et comprises entre 0,5 et 0,6 µg/ml. Les concentrations sériques fœtales représentent 47 % des concentrations maternelles et atteignent dans le placenta 2,3 µg/ml. Les études effectuées sur des singes Rhésus gravides montrent qu'il est nécessaire d'avoir 3 semaines de traitement pour atteindre ce ratio et diminuer la concentration parasitaire dans le liquide amniotique ainsi que l'absence de diffusion de la spiramycine dans le parenchyme cérébral ;
- pour la pyriméthamine, la concentration inhibitrice 50 (CI50) est *in vitro* de 40 µg/l. Les seules données concernant la femme enceinte ont été obtenues avec un traitement anténatal par pyriméthamine et sulfadoxine. Avec une posologie de 25 mg/20 kg/15 j, la concentration sérique résiduelle maternelle est supérieure à 100 µg/l au bout de 10 jours et le ratio fœto-maternel compris entre 50 et 100 % ;
- la sulfadiazine a une CI50 *in vitro* de 2,5 µg/ml. Il n'existe aucune donnée pharmacologique chez la femme enceinte. En association avec de la pyriméthamine, 10 à 13 jours suffisent chez le singe Rhésus pour ne plus mettre en évidence d'ADN du parasite dans le liquide amniotique ;
- la sulfadoxine a *in vitro* une CI50 médiocre > 30 µg/ml. Elle n'est utilisée qu'avec la pyriméthamine, association qui est synergique. Les concentrations plasmatiques résiduelles sont > 20 µg/ml et le

ratio foeto-maternel est compris entre 0,65 et 1,16. Il n'existe pas d'autre donnée pharmacologique chez la femme enceinte. Finalement, après plus de 30 ans d'utilisation anténatale de ces traitements, quelles sont les données que l'on peut considérer comme acquises ? Concernant la transmission verticale, l'infection foetale suit la phase de parasitémie maternelle trop rapidement dans la plupart des cas pour pouvoir être prévenue avec un traitement basé sur une surveillance sérologique maternelle mensuelle. Le délai infection maternelle-infection foetale varie probablement en fonction du terme et des individus et un délai de 3 semaines est nécessaire pour obtenir des concentrations placentaires efficaces de spiramycine. Seule une fraction des transmissions materno-

foetales paraît donc évitable et les données actuelles confirment l'importance de la brièveté du délai entre l'infection maternelle et le début du traitement anténatal. Chez les enfants infectés, la diminution de l'incidence des manifestations cliniques grâce au traitement prénatal n'est pas prouvée à l'heure actuelle, contrastant avec les données animales. Dans les deux cas, des études prospectives randomisées sont nécessaires.

Références

Références bibliographiques complètes sur demande auprès de l'auteur.

REPRODUCTION INTERDITE

Pronostic néonatal de la hernie de coupole diaphragmatique

Neonatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia

D. Mitanchez

Université Pierre-et-Marie-Curie, Faculté de Médecine ; AP-HP, Service néonatalogie, Hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Hernie de coupole diaphragmatique, Diagnostic prénatal, Chirurgie in utero, Hypoplasie pulmonaire

La hernie de coupole diaphragmatique (HCD) est un défaut de fermeture du diaphragme associé au développement consécutif d'une partie des viscères abdominaux dans le thorax. L'incidence de cette malformation est de l'ordre de 1/2500. La lésion diaphragmatique est le plus souvent située à gauche (85 % des cas), plus rarement à droite (15 % des cas) et est exceptionnellement bilatérale. L'étiologie de cette malformation est encore inconnue.

Lors de l'annonce du diagnostic au décours de l'échographie prénatale, la première question posée par les futurs parents concerne le pronostic de l'enfant à venir. En période néonatale, le pronostic se pose essentiellement en termes de survie.

La survie dépend principalement du retentissement de la malformation sur le développement pulmonaire, c'est-à-dire de la gravité de l'hypoplasie pulmonaire associée. Celle-ci se caractérise par une diminution du nombre de divisions bronchiques et du nombre d'alvéoles. Elle est définie par une réduction du compte radial alvéolaire évalué sur les pièces anatomo-pathologiques. Le système vasculaire se développant parallèlement à l'arbre bronchique, le nombre de ramifications vasculaires est diminué. Il existe une hyper-muscularisation des artérioles pulmonaires secondaire à une hyperplasie de la média et de l'adventice. Ces anomalies anatomiques vasculaires sont associées à une atteinte fonctionnelle caractérisée par une prédominance des systèmes vasoconstricteurs [1]. Environ un tiers des HCD sont associées à d'autres malformations, dans le cadre d'une anomalie chromosomique (trisomie 13, 18, tétrasomie 12p...) ou d'une association syndromique. Dans ce groupe, moins de 15 % des patients survivent. Nous traiterons ici des HCD isolées.

1. Peut-on prédire en anténatal le devenir des enfants porteurs de HCD ?

Le diagnostic prénatal de l'HCD est de plus en plus souvent établi par l'échographie de dépistage. On considère que le diagnostic est actuellement posé dans 60 % des cas en Europe [2]. On retrouve à l'échographie des images anéchogènes intra-thoraciques correspondants à des structures digestives (anses intestinales, estomac), l'absence de tissu pulmonaire du même côté, la déviation des structures médiastinales tels que le déplacement controlatéral

du cœur et l'absence d'intégrité du diaphragme. La mise en évidence d'une HCD doit conduire à la réalisation d'une échographie de référence afin d'éliminer d'autres malformations associées notamment cardiaques, rénales ou cérébrales, et d'un caryotype fœtal à la recherche d'anomalies chromosomiques.

Lorsque le diagnostic de HCD isolée est établi, plusieurs critères recueillis par les techniques d'imagerie prénatale vont permettre d'évaluer le pronostic. L'objectif est de déterminer l'impact de la malformation sur le développement pulmonaire. Certains critères sont controversés, comme l'âge au moment du diagnostic, la présence d'un hydramnios, la mesure de la taille des cavités cardiaques. L'IRM fœtale permet une estimation du volume pulmonaire. Elle détermine le rapport volume observé/volume attendu pour l'âge gestationnel appelé FLV (*fetal lung volume*), dont la valeur a été corrélée au devenir postnatal. Cependant, les données rapportées dans la littérature sont obtenues tardivement au cours du 3^e trimestre de la grossesse [3, 4].

D'autres critères échographiques plus précoces ont été établis. Ils sont utilisés par certaines équipes pour poser l'indication d'un traitement *in utero*. Le rapport de la surface du poumon controlatéral (mesuré sur une coupe thoracique visualisant les 4 cavités cardiaques) et du périmètre crânien ou LHR (*lung-to-head-ratio*) mesuré entre 22 et 28 SA est corrélé à la survie. Pour les HCD gauches, il existe aussi une relation entre l'ascension du lobe gauche du foie et le taux de survie. Une étude récente a montré que la valeur prédictive était meilleure lorsque les deux paramètres étaient combinés. Ainsi, dans un groupe de 86 fœtus avec une HCD gauche et une ascension du foie, la survie était respectivement de 0% pour un LHR < 0,7, de 15 % pour un LHR à 0,8-0,9, de 65 % pour un LHR à 1-1,5 et de 83 % pour un LHR > 1,5 [5]. En effet, 90 % des patients avec un LHR < 1,0 et un foie ascensionné sont décédés des conséquences d'une hypoplasie pulmonaire sévère. En revanche, les HCD droites sont beaucoup plus rares et de plus mauvais pronostic. Les critères pronostiques sont moins bien établis, mais une ascension massive du foie et un petit volume pulmonaire estimé par le LHR sont également des critères de gravité.

En pratique, l'énoncé d'un pronostic durant la période prénatale repose sur un faisceau d'arguments : c'est l'association des critères de l'échographie et de l'IRM fœtale qui aident à l'évaluation du pronostic fonctionnel et vital de l'enfant à naître. Cependant, chacun des critères utilisés ne permet d'évaluer qu'un risque statistique, qui n'est pas strictement applicable individuellement.

* Auteur correspondant.

e-mail : delphine.mitanchez@trs.ap-hop-paris.fr

Dans une étude récente sur une série de 79 patients ayant bénéficié d'un diagnostic prénatal de HCD et de la réalisation d'une IRM fœtale pour l'évaluation du volume pulmonaire, nous avons montré que 90 % des patients avec un volume pulmonaire fœtal estimé (FLV) < 20 % décédaient. En revanche, 90 % de ceux qui avaient avec un FLV \geq 50 % survivaient [4]. Ces résultats semblent intéressants, en ce qui concerne l'évaluation à l'échelle d'une population. Cependant, que dire précisément aux parents lors d'un conseil prénatal ?

Ces résultats montrent aussi que 10 % des enfants avec un FLV < 20 % survivaient et 10 % de ceux avec un FLV \geq 50 % décédaient. Les limites de l'évaluation pronostique sont liées en partie au fait que quels que soient les facteurs anténataux utilisés pour déterminer le pronostic des HCD, ils ne permettent qu'une évaluation anatomique de l'hypoplasie pulmonaire, mais ne fournissent pas d'élément objectif sur le plan fonctionnel. Il faut donc utiliser ces facteurs anténataux avec précaution. On ne peut jamais formellement affirmer le risque de l'enfant à venir, mais on peut laisser pressentir aux parents les difficultés de la réanimation à la naissance.

2. Quel est le pronostic néonatal en termes de survie ?

Lorsque l'HCD est isolée, le taux de survie se situe entre 60 et 70 %, bien que certains centres annoncent des taux de survie allant jusqu'à 90 %. La mortalité des patients de ce groupe est essentiellement liée aux difficultés de la réanimation néonatale en raison de l'hypoplasie pulmonaire et de l'hypertension artérielle pulmonaire persistante. Au cours des 20 dernières années, des innovations de la réanimation néonatale, dont la ventilation par oscillation à haute fréquence (OHF), l'assistance respiratoire extra-corporelle (ECMO), le surfactant et le monoxyde d'azote, ont été utilisées pour le traitement des HCD. Les nombreuses études évaluant l'intérêt des différentes stratégies thérapeutiques sont rétrospectives, souvent mono-centriques et basées sur un faible nombre de patients [6]. Ainsi, aucune de ces méthodes n'a clairement démontré qu'elle permettait d'améliorer la survie des patients. Seuls deux principes sont généralement reconnus comme bénéfiques : une ventilation artificielle modérée adaptée aux poumons hypoplasiques, associée à une hypercapnie permissive (*gentle ventilation*) afin de limiter les lésions de barotraumatisme et la réalisation de la chirurgie différée après stabilisation respiratoire et hémodynamique [7].

Ainsi, une proportion d'enfants porteurs d'HCD isolée décède en période néonatale des conséquences de l'hypoplasie pulmonaire, quelle que soit la stratégie thérapeutique adoptée. Ce constat est à l'origine du concept de traitement prénatal par occlusion trachéale dont l'objectif est d'améliorer le développement pulmonaire fœtal. Le principe de cette technique est de maintenir le liquide pulmonaire in situ afin d'augmenter la pression intra-alvéolaire et de favoriser la croissance pulmonaire. Les premières interventions utilisant ce principe consistaient en une hystérotomie entre 24 et 28 SA, et la mise en place d'un clip sur la tache du fœtus. Actuellement, l'occlusion trachéale à l'aide d'un clip a été abandonnée pour l'utilisation d'un ballonnet gonflable. Ce procédé nécessite un abord percutané et non une laparotomie, et l'occlusion est obtenue par la mise en place du ballonnet dans le conduit trachéal. Cette technique est beaucoup moins invasive et comporte moins de risques maternel et fœtal.

La première étude américaine évaluant l'occlusion trachéale (OT), randomisée, contrôlée a été interrompue après 24 patients en raison du fort taux de survie dans le groupe contrôle bénéficiant de soins standards (77 % versus 73 % dans le groupe OT). De plus, tous les enfants traités *in utero* naissaient prématurément [8]. Suite à ces résultats, le programme de traitement prénatal de la HCD a été abandonné aux USA [9]. Simultanément, un programme similaire était débuté en Europe, mais la procédure et les indications étaient en partie différentes. Cette étude se poursuit actuellement, et constitue la série la plus homogène rapportée à ce jour avec 24 HCD gauches isolées [10]. Aucune complication maternelle n'a été observée au cours de la mise en place ou du retrait du ballon permettant l'occlusion. Quinze pour cent des patientes ont présenté une rupture prématurée des membranes (RPM) avant 28 SA et 30 % avant 32 SA. Cependant, le taux de RPM tend à diminuer au cours du temps et avec l'amélioration de l'expérience de l'opérateur. L'âge gestationnel médian à la naissance était de 34 SA, avec 77 % d'enfants nés avant 32 SA. La survie néonatale précoce était de 75 %, 16/24 (66 %) enfants ont été opérés dont 90 % ont nécessité la mise en place d'une plaque pour la fermeture du diaphragme. La survie à la sortie de l'hôpital était de 50 %. Les 12 enfants survivants n'avaient pas de trouble du développement à un âge médian de 15,7 mois. Quatre enfants ont nécessité une oxygénothérapie transitoire. Les causes de décès néonatal sont pour la plupart liées à une insuffisance respiratoire, plus particulièrement en cas d'extrême prématurité, de LHR < 0,6 ou de déplacement du ballon in utero. Dans les autres cas, le décès était secondaire à des complications de la réanimation, de la chirurgie ou de la prématurité. Le taux de survie à la sortie de l'hôpital semblait meilleur lorsque le ballon était retiré avant la naissance (67 % versus 33 %). Dans le groupe contrôle avec les mêmes critères de gravité et sans traitement prénatal, pris en charge à la même période, le taux de survie était de 10 % [10]. Les résultats obtenus avec la technique d'occlusion trachéale par ballonnet sont encourageants. Cependant, cette technique nécessite des améliorations en ce qui concerne les critères pronostiques utilisés pour la sélection des patients, la réalisation pratique de la mise en place du ballonnet et l'évaluation à plus grande échelle et à plus long terme de la population traitée.

3. Conclusion

Les techniques d'évaluation anténatale de la sévérité d'une HCD sont en plein développement. Elles ne permettent pas actuellement de déterminer formellement le pronostic néonatal. En revanche, elles présentent un intérêt majeur pour l'évaluation du bénéfice des différentes stratégies de réanimation néonatale. En effet, on ne peut comparer les résultats de différentes équipes si on ne connaît pas le profil de la population prise en charge en termes de niveau de gravité. Ces différents critères permettraient de stratifier les populations en fonction des différents critères pronostiques et d'évaluer avec pertinence les différentes modalités thérapeutiques. Il serait alors possible de déterminer quelle technique est adaptée à quelle situation et de poser des limites à la réanimation néonatale lorsqu'elle paraîtrait déraisonnable.

Références

1. Thibeault DW, Haney B. Lung volume, pulmonary vasculature, and factors affecting survival in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1998;101:289-95.

2. Garne E, Loane M, Dolk H, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:6-11.
3. Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, et al. Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:738-44.
4. Datin-Dorriere V, Rouzies S, Taupin P et al. Prenatal prognosis in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:80.e1-5.
5. Jani J, Keller RL, Benachi A, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:18-22.
6. Doyle NM, Lally KP. The CDH Study Group and advances in the clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2004;28:174-84.
7. Moya FR, Lally KP. Evidence-based management of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol* 2005;29:12-7.
8. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003;349:1916-24.
9. Cass DL. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: the North American experience. *Semin Perinatol* 2005;29:104-11.
10. Deprest J, Jani J, Van Schoubroeck D, et al. Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2006;41:423-30.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Médecine fœtale,
 Diagnostic prénatal, Soins palliatifs,
 Interruption médicale de grossesse

Gestion des pathologies fœtales sans recours à l'IMG : expérience canadienne

Management of severe fetal disease without TOP: canadian experience

C. Le Ray^{1,2,*}, F. Audibert¹

¹Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Canada

²Maternité Port Royal, Université Paris-Descartes, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

Les pratiques obstétricales, et notamment celles concernant le diagnostic prénatal, diffèrent sur plusieurs points entre la France et l'Amérique du Nord. Des facteurs réglementaires, culturels ou organisationnels peuvent être à l'origine de ces différences. Par exemple, contrairement à la France, la pratique d'une échographie en routine au 3^e trimestre de la grossesse ne fait pas partie des recommandations au Canada. Ainsi les patientes ont en moyenne moins d'échographies en cours de grossesse en France qu'au Canada [1, 2].

Concernant les interruptions médicales de grossesse, la législation varie également entre les deux pays. Au Canada, il n'existe pas de loi statuant pour un terme limite ou des motifs spécifiques d'interruption de grossesse. Il n'y a pas non plus à proprement parler de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) comme en France. Le choix de poursuivre ou non la grossesse devant une pathologie fœtale sévère est une décision du couple, prise en consultation avec le médecin suivant la grossesse, après avis des différents spécialistes. Dans notre expérience à Sainte Justine, les gynécologues-obstétriciens confrontés à ce genre de situations proposent, en général, systématiquement toutes les options de prises en charge : la prise en charge thérapeutique active du nouveau-né à la naissance, l'IMG ou l'accompagnement du nouveau-né à la naissance en cas de pathologie létale ou d'une particulière gravité.

Cependant, pour des raisons en grande partie culturelles inspirées de leurs « voisins du sud », les interruptions de grossesse après 24 semaines d'aménorrhée sont relativement exceptionnelles et non pratiquées dans plusieurs provinces canadiennes, à l'exception du Québec, de culture peut-être plus « européenne ». Ainsi, la découverte tardive d'une pathologie fœtale de mauvais pronostic conduira plus souvent à la naissance d'un nouveau-né vivant, soit dans le but de mieux évaluer un pronostic incertain, soit pour offrir un accompagnement post-natal jusqu'au décès.

Autant les données françaises concernant l'IMG sont précises, grâce en particulier aux enquêtes nationales périnatales, autant les données canadiennes concernant les IMG sont peu disponibles [3]. On peut cependant estimer à 0,4 % le taux d'IMG au Canada après 20 semaines [4] versus 3 % en France après 22 semaines [2].

Mais cette estimation peut être sujette à un biais d'information et de sous-déclaration des cas d'IMG.

À l'hôpital Sainte-Justine, seule une vingtaine d'IMG avec foeticide (après 22-24 semaines) sont réalisées tous les ans, ce qui peut paraître relativement peu étant donné que cette maternité est un centre tertiaire référent pour la province du Québec, avec environ 3500 naissances par an et près de 200 IMG. Nous ne connaissons par le chiffre exact, à l'hôpital Sainte-Justine, des couples avec un fœtus porteur d'une anomalie congénitale sévère qui choisissent un accompagnement néonatal, mais cette situation est loin d'être exceptionnelle, avec plusieurs cas par an. L'équipe de soins palliatifs de l'hôpital Sainte Justine intervient alors en anténatal, en salle de naissance et si besoin en période post-natale. Cette équipe se compose de néonatalogues, d'infirmières, de psychologues, de travailleuses sociales.

Un protocole de soins palliatifs néonataux a été établi de façon interdisciplinaire afin de guider les équipes soignantes au moment de la naissance. Son objectif est de « permettre au nouveau-né de mourir dans la dignité et avec compassion en lui assurant un accompagnement et des soins de confort en compagnie de sa famille dans la mesure du possible ». Il est cependant précisé que « ce protocole d'anticipation de soins palliatifs n'exclut pas la pertinence d'une évaluation post-natale pour confirmer la pathologie du bébé ». Même si les motivations religieuses ne sont pas toujours prédominantes dans le choix des couples pour le choix d'un accompagnement néonatal, les services des « soins spirituels » sont systématiquement proposés aux parents. Enfin, le protocole de soins palliatifs néonataux de l'hôpital Sainte-Justine comprend des ordonnances-type confirmant l'absence de réanimation cardiorespiratoire, mais précisant la réalisation si besoin d'une aspiration naso/oro-pharyngée ou gastrique, l'administration d'antalgique morphinique selon l'inconfort ou la douleur « identifiée par les parents ou l'équipe soignante » et de médicaments anti-convulsivants si besoin. Ces ordonnances servent de guide aux équipes médicales de garde en salle de naissance, qui ne sont pas obligatoirement spécialistes en soins palliatifs.

Lorsque les parents choisissent d'accompagner leur enfant en période néonatale, il leur est cependant toujours spécifié qu'un retour à domicile est possible en cas de survie prolongée. Quelques cas de retour à domicile sont répertoriés chaque année dont, récemment, deux cas de trisomie 18, dont un enfant est décédé

* Auteur correspondant.
 e-mail : camille.le-ray@cch.aphp.fr

à un an de vie. Dans ces situations, l'équipe de soins palliatifs de l'hôpital Sainte-Justine poursuit son accompagnement auprès des parents et de l'enfant jusqu'au décès, et ce en lien avec le médecin traitant et l'équivalent du centre de PMI du quartier.

Au Canada, l'accompagnement néonatal des enfants porteurs d'une pathologie congénitale grave est donc proposé en alternative à l'interruption médicale de grossesse. À l'hôpital Sainte-Justine, les équipes médicales et paramédicales qui sont confrontées non exceptionnellement à ces situations, sont préparées et guidées par un protocole écrit d'« anticipation de soins palliatifs »**.

**** Le protocole détaillé peut être obtenu sur demande auprès de l'auteur**

Références

1. Le Ray C, Morin L. Routine versus indicated third trimester ultrasound: Is a randomized trial feasible? *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:113-9.
2. Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, et al. Enquête nationale périnatale 2003. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/perinato3/sommaire.htm>; 2005.
3. Rapport sur la santé périnatale au Canada. http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cphr-rspco3/index_f.html; 2003.
4. Liu S, Joseph KS, Kramer MS, et al. Relationship of prenatal diagnosis and pregnancy termination to overall infant mortality in Canada. *JAMA* 2002;287:1561-7.

REPRODUCTION INTERDITE



Quelle formation pour les pédiatres
des urgences ?

Formation des médecins aux urgences : contexte international

Teaching of emergency physicians: international context

D. Biarent

Soins Intensifs, Hôpital Universitaire des Enfants, ULB, 15, avenue J.J.-Crocq, 1020 Bruxelles, Belgique

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Enseignement, Médecine d'urgence,
Arrêt cardiorespiratoire, Réanimation

La médecine d'urgence est une spécialité relativement récente qui s'est développée rapidement sur le plan international. Les défis de la médecine d'urgence sont universels [1] même si dans un environnement où les ressources sont limitées, elle pourrait être considérée comme un type de médecine inefficace, la nécessité de dispenser des soins aigus est indéniable [2]. Nagurney et al. [3] ont montré que dans seulement 47 % des cas la médecine d'urgence est considérée comme une spécialité à part entière, qu'un enseignement de la médecine d'urgence existait dans 60 % des pays (soit 43 % des pays existants) et que 42 % de ces répondants envoyaient une partie de leurs médecins se former à l'étranger dans cette spécialité. Les échanges bilatéraux d'enseignants spécialisés dans les techniques administratives, cliniques et de recherche sont cruciaux pour le développement de services de médecine d'urgence de niveau international [1, 2]. L'Europe et l'Amérique du Nord sont les régions dans lesquelles l'enseignement de la médecine d'urgence est le plus développé.

1. Le pronostic de la réanimation cardiopulmonaire (RCP)

La RCP sauve des vies lorsqu'elle est efficace. Les deux types d'approche (RCP de base ou BLS – *Basic Life Support* et Réanimation avancée – *Advanced Life Support* ou ALS) peuvent toutefois être de qualité variable. Or une qualité médiocre de BLS et d'ALS donne une survie médiocre des patients.

Pour améliorer la survie, la façon dont est dispensé l'enseignement des sciences de la réanimation est cruciale. Celles-ci comprennent la prise en charge de l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) par les passants et les professionnels de la santé, mais aussi le dépistage et la prise en charge des patients à risque d'ACR. La victime d'un arrêt cardiorespiratoire en dehors d'une structure hospitalière reçoit de la RCP administré par un passant dans seulement 20 % des cas et a quatre fois plus de chances de survivre que si elle ne reçoit aucune forme de RCP [4].

La qualité de la RCP joue également un rôle dans l'incidence du retour en circulation spontanée, or les données de la littérature montrent la fraction de non-flux (le temps de la réanimation ou

les compressions thoraciques ne sont pas administrées) est de 24 % en intra-hospitalier et de 48 % en extra-hospitalier.

Le « Registre National de Réanimation Cardiopulmonaire » de l'*American Heart Association* [5] a aussi montré que la réanimation avancée doit être améliorée. En effet 30 % des patients adultes en arrêt cardiaque avec un rythme initial défibrillable n'ont été défibrillés qu'après plus de 2 min. Chaque minute de délai dans l'administration de la RCP diminue la survie d'environ 7 % [6].

Les règles de réanimation pour le BLS, l'ALS et la réanimation avancée néonatale et pédiatrique sont publiées régulièrement par l'*European Resuscitation Council* et l'*American Heart Association* sur la base des mises à jour régulières orchestrées par l'ILCOR (*International Liaison Committee on Resuscitation*) une organisation réunissant les conseils de réanimation du monde. Ces organisations contribuent à la formation des professionnels de la santé et des sauveteurs potentiels permettant ainsi de sauver de très nombreuses vies. Toutefois le fossé entre ce qui devrait être fait durant la plupart des ACR et ce qui est réellement sur le terrain reste large. Dans une étude des délais d'intervention et des erreurs faites lors de simulations d'ACR, Hunt et al. démontraient que dans 34 scénarii pédiatriques le temps nécessaire à l'évaluation des voies respiratoires et de la respiration était de 1,3 min, à l'administration d'oxygène de 2 min, à l'évaluation de la circulation de 4 min, à la demande pour l'obtention d'un défibrillateur de 4,3 min, à l'arrivée d'un médecin de 3 min et de l'équipe d'intervention de 6 min. Dans 33 % des cas, aucun chef d'équipe n'était identifié. Lorsqu'il était identifié, le chef d'équipe effectuait des actes techniques plutôt que de superviser et déléguer, ce qui le rendait au moins temporairement incapable de suivre l'évolution de la réanimation, il n'évaluait quasiment jamais la qualité des compressions et de la ventilation et avait des difficultés à donner des ordres efficacement. L'équipe déviait des règles de réanimation dans 75 % des scénarii et des erreurs de communication se produisaient dans 100 % de ceux-ci [7].

2. Éducation à la réanimation

Les domaines dans lesquels l'éducation peut s'améliorer sont nombreux. Vaillancourt et al. ont effectué une revue exhaustive de la littérature pour identifier ces domaines [4]. Dans le domaine de la RCP, pour en augmenter la compréhension et la rétention, un

* Auteur correspondant.
e-mail : dbiarent@ulb.ac.be

cours d'une durée de 30 minutes permet tout autant l'acquisition de la technique qu'un cours traditionnel de 4 heures. Les cours auto-administrés qui intègrent une durée courte avec l'accent mis sur la pratique sur mannequin, la perception de l'utilité du cours par l'étudiant et l'utilisation efficiente de son temps tout en épargnant les ressources (locaux d'enseignement, disponibilité de l'enseignant et de l'étudiant) sont recommandés par les auteurs. Dans le domaine du maintien des capacités techniques acquises, les auteurs notent que la rétention des techniques de RCP reste extrêmement pauvre quelle que soit la méthode d'enseignement utilisée. Dans le domaine de la réanimation, le déclin des capacités psychomotrices est nettement plus rapide que celui des connaissances. Infirmiers et médecins ne sont plus capables d'effectuer correctement et dans le bon ordre une séquence de réanimation 4 à 12 mois après l'apprentissage. L'intervalle de temps recommandé entre deux entraînements est variable selon les auteurs. Vaillancourt et al recommandent un intervalle de 1 an maximum entre deux entraînements, mais la question reste un sujet important de recherche [4].

Un arrêt cardiaque réel n'est pas une situation pendant laquelle il est possible d'apprendre la réanimation. L'apprentissage de techniques sur des patients récemment décédés sans obtention du consentement de la famille n'est pas éthique et est très controversé.

De plus, il n'est pas simple d'inclure l'apprentissage dans la charge du travail quotidien dont la lourdeur peut oblitérer la capacité personnelle de réflexion et d'apprentissage. Il faut donc que les enseignants ajoutent à cet apprentissage par expérience concrète une phase d'observation réfléchie.

En dehors du travail au lit du patient, l'enseignement doit rencontrer les préoccupations professionnelles et être motivant pour les étudiants.

Différents cours de réanimation sont organisés par l'*European Resuscitation Council* et rencontrent ces différentes préoccupations BLS-AED, ALS, EPLS (*European Paediatric Life Support*), ENLS (*European Neonatal Life Support*) en intégrant différents types d'enseignement : conférences, ateliers en groupes, ateliers de techniques sur mannequins spécifiquement équipés pour ces tâches, simulations.

Avec le développement de mannequins spécifiques pour la RCP, il est devenu possible d'organiser des classes où un enseignement réaliste de la réanimation et de la médecine d'urgence est dispensé sous forme de scénarii et de jeux de rôle. Les études sur l'utilisation de scénarii d'ACR (ou mégacodes) en milieu intra-hospitalier dans ces classes suggèrent que ces simulations amélioreraient les connaissances et les procédures, familiariseraient les équipes avec l'équipement utilisé dans un environnement familier, améliorerait le travail d'équipe, la documentation et diminuait l'anxiété habituelle dans ce genre de situation [8].

Les stratégies innovantes de cet enseignement incluent des scénarii où les instructions sont données par ordinateurs, l'association à des jeux ou de la musique et des cartes-actions où les tâches spécifiques sont assignées aux étudiants.

Les mannequins utilisés ont évolué de manière spectaculaire : on dispose actuellement de simples mannequins de réanimation (mannequins basse fidélité), de mannequins plus sophistiqués permettant d'effectuer des tâches spécifiques ou des procédures (par exemple l'intubation trachéale ou la mise en place de cathéters) et de mannequins incluant des simulateurs dirigés par ordinateurs et comprenant des voies respiratoires réalistes, des bruits du cœur et de la respiration, des mouvements de la paroi thoraciques

imitant la respiration, des secousses mimant les convulsions, des mécanismes changeant le diamètre des pupilles... Ces derniers mannequins sont très réalistes (mannequins haute-fidélité).

Les mannequins simples sont faciles à transporter, relativement peu chers mais ils requièrent l'intervention d'instructeurs qui doivent fournir des informations détaillées (« le patient ne respire pas ») pour que l'étudiant fasse évoluer le scénario. Pour les mannequins « haute-fidélité » l'étudiant doit observer les changements de l'état du mannequin-patient et lier ces informations à des actions de réanimation. Ce type d'exercice permet de développer les capacités d'observation et de reconnaissance et rend les scénarii plus réalistes, toutefois les mannequins sont très chers et demandent un long apprentissage pour les instructeurs. Les scénarii peuvent être rendus plus réalistes par l'addition d'acteurs jouant le rôle des parents, de l'équipement utilisé habituellement en milieu hospitalier et par l'usage de scénarii authentiques puisés dans la pratique quotidienne.

L'utilisation d'une critique des actions (feedback) joue un rôle crucial dans l'apprentissage et l'évaluation des performances. Avec les mannequins haute-fidélité, elle est généralement vidéo-assistée.

Wayne et al. ont montré que la probabilité que les résidents en médecine interne qui avaient suivi une formation de type ALS suivent les règles de réanimation publiées par l'AHA était 7 fois plus élevée que pour les résidents qui avaient subi un enseignement clinique uniquement [9].

La probabilité que les étudiants qui avaient reçu un cours de NLS incluant des simulations donnent les soins adéquats lors d'accouchements réels était 2,5 fois plus élevée que dans le groupe contrôle. De plus, on assistait à une réduction de 60 % des actions nuisibles dans le groupe entraîné [10]. Les cours basés sur la simulation sont donc clairement efficaces dans l'amélioration de la pratique clinique.

3. Conclusion

La médecine d'urgence est une spécialité récente qui n'est pas encore reconnue universellement. La formation à la médecine d'urgence est cruciale pour améliorer les résultats de la réanimation cardiopulmonaire. L'enseignement s'est développé au travers des publications des règles internationales de réanimation et grâce aux conseils de réanimation. Outre l'expérience clinique associée à des phases d'observation réfléchie, cet enseignement se fait principalement par le biais de cours comprenant un enseignement sur mannequins.

Références

1. Arnold JL, Holliman CJ. Lessons learned from international emergency medicine development. *Emerg Med Clin N Am* 2005;23:133-47.
2. Smith J, Haile-Maraïam T. Priorities in global emergency medicine development. *Emerg Med Clin N Am* 2005;23:11-29.
3. Nagurney JT, Huang C, Kulkarni RG, et al. An attempt to measure the spread of emergency medicine internationally. *Intern Emerg Med* 2007;2:302-10.
4. Vaillancourt C, Stiell IG, Wells GA. Understanding and improving low bystander CPR rates: a systematic review of the literature. *CJEM* 2008;10:51-65.
5. Chan S, Krumholz HM, Nichol G, et al. American Heart Association Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. Delayed time to defibrillation after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;358:9-17.

6. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, et al. Estimating effectiveness of cardiac interventions: a logistic regression survival model. *Circulation* 1997;96:3308-13.
7. Hunt EA, Walker AR, Shaffner DH, et al. Simulation of in-hospital pediatric medical emergencies and cardiopulmonary arrests: highlighting the importance of the first 5 minutes. *Pediatrics* 2008;121:e34-43.
8. Hamilton R. Nurse's knowledge and skill retention following cardiopulmonary resuscitation training: a review of the literature. *J Adv Nurs* 2005;51:288-97.
9. Wayne DB, Diwania A, Feinglass J, et al. Simulation-based education improves quality of care during cardiac arrest team responses at an academic teaching hospital: a case-control study. *Chest* 2008;133:55-62.
10. Hunt EA, Fiedor-Hamilton M, Eppich WJ. Resuscitation education: narrowing the gap between evidence-based resuscitation guidelines and performances using best educational practice. *Pediatr Clin N Am* 2008;55:1025-50.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Formation, Urgences, Réanimation

Formation sur mannequins : intérêts et limites

Medical training on mannequins: interests and limits

O. Brissaud^{1*}, F. Villega¹, P. Nolent¹, J. Naud²

¹Unité de Réanimation Néonatale et Pédiatrique, CHU Pellegrin, Hôpital des Enfants,
Place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

²SMUR Pédiatrique, CHU Bordeaux, France

1. Historique

Les premiers simulateurs dans l'industrie aéronautique ont été mis au point par Edward Link dans les années 30 (*homemade flight simulator*). Il faut attendre 30 ans et les travaux du Dr Peter Safar (Pittsburgh) en 1958 sur des volontaires sains curarisés et sédatisés pour que se développe l'idée d'un apprentissage médical avec mannequins. La publication de ces travaux en Norvège et la rencontre du Dr Bjorn Lind avec Asmun Laerdal (Stavanger) alors fabricant de jouets en plastique sera déterminante. À la même période, les travaux de Kouwenhoven et al. de Baltimore sur la prise en charge de l'arrêt cardiaque et les manœuvres de compressions thoraciques apportent leur pierre à l'édifice [1]. Dans les années 1980 les Drs René Gonzales et John Schaefer de l'*International Resuscitation Research Center* de Peter Winter (Pittsburgh) sont chargés de développer un simulateur moins cher et plus pratique. C'est de ces travaux que les simulateurs de type Sim-Man[®] naîtront avec un prix équivalent au dixième des prix des premiers simulateurs. Il existe peu d'études pédiatriques concernant la formation spécifique sur mannequins et à l'évidence « les enfants ne sont pas des petits adultes ». Les différences entre l'adulte et l'enfant sont morphologiques, physiopathologiques sur les mécanismes d'apparition de l'arrêt cardio-circulatoire (essentiellement post-anoxique chez l'enfant) et enfin épidémiologiques, les arrêts cardiaques de l'enfant étant beaucoup plus rares que chez l'adulte. Ces remarques expliquent la nécessité d'avoir une formation adéquate et spécifique, par exemple, sur la libération et la gestion des voies respiratoires de l'enfant.

2. Problématique : apprendre mais comment ?

Les outils susceptibles d'être utilisés pour l'apprentissage sont variés : la littérature, les situations réelles, les mannequins, les animaux, les simulateurs. Les 2 questions à se poser se résument ainsi : Sommes-nous optimaux et efficaces en utilisant ces techniques d'apprentissage ? Comment savoir si les étudiants que nous avons formés sont capables et autonomes avec ce type d'outils ? Chaque méthode possède ses avantages et ses contraintes.

* Auteur correspondant.
e-mail : olivier.brissaud@chu-bordeaux.fr

L'enseignement en temps réel sur le patient ne peut s'effectuer avec trop d'élèves et la confrontation à des situations d'urgence ne permet pas toujours l'enseignement et la démonstration. La répétition des gestes et une « révision » à la demande ne sont pas envisageables. Le concept anglo-saxon « *learning by doing* » devient donc de moins en moins acceptable dans la mesure où des outils d'apprentissage sont maintenant disponibles. Par ailleurs, certaines situations sont tellement rares que l'attitude qui consisterait à appliquer la règle « observe et fait » n'est pas non plus applicable.

Parmi les outils d'apprentissage, on peut définir des critères optimaux tels que :

- présentation réaliste de scénarii habituels et inhabituels ;
- implication clinique facile ;
- permettre à l'instructeur d'expliquer une technique défaillante et d'assurer à l'étudiant la possibilité de résoudre ses difficultés ;
- montrer l'efficacité des techniques mises en œuvre et les résultats sur le patient ;
- faciliter le travail de l'instructeur dans ses démonstrations ;
- transportable afin de réaliser les démonstrations dans des environnements différents et réalistes ;
- accessible et fiable pour permettre l'utilisation répandue et la standardisation pour la formation.

Des recommandations américaines de médecine d'urgence définissent le nombre de gestes qu'il faut avoir réalisés pour pouvoir prétendre à une certaine expérience ou expertise (http://www.acgme.org/acWebsite/RRC_110/110_guidelines.asp#res). L'apprentissage sur simulateur semble aujourd'hui prendre largement le pas sur l'apprentissage sur mannequin simple. Cependant la mise en place de ce type de formation est ralentie en France du fait de la lourdeur de l'organisation.

3. Intérêts de l'apprentissage sur mannequins (et/ou simulateur)

Amélioration de la prise en charge des patients : le simple fait de pouvoir, lors de la relecture des situations virtuelles vécues, effectuer l'analyse du comportement humain face à une situation critique optimise la réaction des équipes devant un événement exceptionnel ; les simulations et formations sur mannequins permettent une amélioration de la confiance en soi et dans l'utilisation

de ses compétences. Ils permettent : a) de ne prendre aucun risque pour le patient ; b) la prise de responsabilités personnelles dans les premières pratiques réelles avec beaucoup plus d'assise (pas de problème d'éthique par rapport au novice dans sa pratique réelle) ; c) la possibilité d'envisager toutes les situations et de les simuler ; d) de répéter les gestes et scénarii autant de fois que nécessaire ; e) une interactivité enseignant – encadrant et étudiant, avec en particulier une liberté d'expression totale ce qui n'est pas toujours le cas face au patient ; f) la possibilité d'enregistrer soit par vidéo soit directement avec un simulateur ; ceci permet de revoir point par point la pratique de la technique avec l'étudiant.

La littérature est riche. Chopra et al. dans les années 90 observent sur un modèle de choc anaphylactique sur simulateur que l'entraînement améliore la prise en charge des situations critiques per-anesthésiques [2]. La supériorité d'une formation sur mannequin par rapport à une formation conventionnelle a été montrée pour l'intubation, dans un groupe d'étudiants en médecine et de résidents en anesthésie [3]. Nadel et al. [4] ont évalué les compétences des pédiatres seniors à l'aide d'un test théorique (12 questions) et d'un test pratique (4 domaines) : gestion des voies aériennes, intubation endotrachéale, pose d'une voie intra-osseuse et d'un cathéter fémoral par technique de Seldinger. Les résultats montraient une très bonne connaissance théorique (réponses justes : $93,2 \pm 5,5\%$) mais de très mauvais résultats pratiques sur la réanimation avancée pédiatrique : 18 % seulement géraient bien les voies aériennes, 22 % positionnaient bien le tube et seulement 1/3 réalisait correctement la pose d'une voie intra-osseuse ou fémorale. Quan et al. [5] ont évalué la réalisation des gestes d'urgences avant et après une formation de type réanimation avancée pédiatrique. L'amélioration des performances apparaissait majeure avec un taux de réussite qui passait de 54 à 79 % pour le bon positionnement de la tête pour intuber un patient, de 85 à 100 % pour le choix de la lame d'intubation, de 18 à 82 % pour le bon positionnement du ballon autogonflable à valve unidirectionnelle lors d'une ventilation manuelle, d'environ 55 % à plus de 92 % pour la mise en place d'une voie intra-osseuse. Une autre étude a montré le gain de temps dans la réalisation d'une intubation fibroscopique par des résidents si ces derniers avaient un entraînement préalable sur simulateur [6]. Des incitations fortes pour la réalisation de formation aux gestes d'urgence sur mannequins ont été éditées par l'European Resuscitation Council (ERC) en 2005.

De nombreux travaux ont montré le bénéfice de ce type de formation chez les paramédicaux. Si l'on se place du côté du patient, le bénéfice attendu réside avant tout dans l'amélioration de la prise en charge *in vivo* des situations à risque, en particulier lorsque ces dernières sont soit répétitives soit au contraire très rares. Ces formations ont pour but de diminuer les erreurs commises lors de la réalisation de ces gestes afin de diminuer la morbi-mortalité dans ces situations. Pour l'institution, le bénéfice attendu des formations du personnel soignant sur les mannequins ou les simulateurs doit être envisagé à moyen et long terme. La mise en place de telles formations au sein d'un département médical, d'un pôle ou d'une université est sans aucun doute un investissement lourd. Il ne s'agit pas d'évoquer les formations « spontanées » réalisées par toutes les équipes. Le vrai challenge est l'institutionnalisation au sein d'un hôpital d'un véritable centre de formation dans lequel s'effectuera l'ensemble des formations. Ce centre nécessite une infrastructure lourde, du personnel formé et qualifié pour assurer la formation des étudiants. La vision réduite au court-terme

ferait reculer plus d'un investisseur. Une meilleure formation du personnel à grande échelle, permettrait de limiter les erreurs de prise en charge, la morbi-mortalité. Une étude de 2001 estimait à en moyenne 238 000 dollars d'économie dans la prise en charge d'enfants traumatisés, si l'équipe qui prenait en charge les patients était formée aux gestes d'urgences, comparée à des équipes non formées [7].

4. Limites des formations sur mannequins

4.1. Évidence de médecine

Les études sont contradictoires pour prouver avec force qu'il est préférable d'apprendre sur mannequins que de ne pas le faire. Il a été rapporté par exemple que l'expertise d'étudiants en médecine ou paramédicaux vis-à-vis de l'intubation sur des patients n'était pas améliorée par la réalisation préalable de 20 intubations sur mannequin. Une récente étude pédiatrique montre que si les formations de type *Advanced Pediatric Life Support* (APLS) permettent l'acquisition de compétences de base en réanimation cardiorespiratoire, elles ne permettent pas d'acquérir avec efficacité les algorithmes décisionnels et n'offrent pas aux étudiants la sensation de se sentir préparés aux situations réelles d'urgence. Les auteurs insistent sur l'absence de bénéfice apporté par la seule formation type APLS [8].

4.2. Réalisme et temps réel

C'est ce qui différencie les simulateurs des simulateurs. La formation sur mannequin simple ne permet pas de complexifier beaucoup les situations rencontrées et nécessite pour les scénarii la présence d'une tierce personne pour guider l'étudiant. Il faut à l'instructeur et à l'étudiant une capacité d'imagination importante pour « faire comme si ». Le temps, lors d'une simulation sur mannequin simple, défile à une autre vitesse que le temps réel puisqu'il faut imaginer les situations.

4.3. Temps disponible pour la formation

Le temps disponible pour la formation sur mannequin est important et doit être exclusivement destiné à cela. Il doit être inclus dans le temps de travail ce qui n'est pas toujours simple, qu'il s'agisse de formations sur site ou organisées par un organisme agréé. Combien de temps est nécessaire pour considérer comme acquis les gestes de base dans un domaine : 1, 2, 3 jours... ? La réponse n'est pas univoque et dépend bien sûr des objectifs fixés pour la formation. L'ERC propose 2 jours complet pour APLS et *Basic Life Support* ; les anesthésistes néo-zélandais et australiens proposent 2 jours 1/2 de formation pour les situations critiques et le Collège Australien de Médecine d'Urgence a choisi la même stratégie. Des formations sur 1 jour (*Pediatric Immediate Life Support*) sont en cours de mise en place en France.

4.4. Habituation/nombre de formations pour maintenir le niveau de compétence

Combien de temps peut s'écouler entre 2 formations afin de ne pas perdre le bénéfice de ces dernières ? Certains auteurs ont décrit une baisse de compétence aux gestes de réanimation dès la fin de la deuxième semaine après la formation initiale. Une étude australienne sur le maintien du niveau de compétences chez les infirmières 18 mois après une formation « *Advance Life Support* » de 2 × jours montrait un taux de réussite aux examens pratiques

de 75 % seulement tandis que les réévaluations théoriques restaient bonnes et stables [9]. Les recommandations américaines pour le maintien à niveau des compétences en gestes d'urgence incitent à une formation au moins tous les 2 ans, que l'on considère les urgences cardiaques ou non, pédiatriques ou adultes. Pour certaines situations comme l'arrêt cardiaque, il n'existerait pas de détérioration des connaissances et des gestes à pratiquer [10]. La limite n'est donc pas fixée même si les organismes formateurs s'accordent pour proposer une nouvelle formation dans les 2 à 5 ans suivant la formation initiale.

4.5. Coût

Le coût d'investissement et d'entretien du matériel, des structures et du personnel, doit être mis en balance avec le bénéfice de la diminution de la morbi-mortalité des patients versus le coût pour le personnel qui souhaite se former : les inscriptions dans les formations sont onéreuses et les budgets hospitaliers pour la formation médicale continue trop peu importants. Là encore, l'engagement de l'institution pour prendre en charge et envoyer se former du personnel à la fois aux gestes d'urgences mais aussi comme instructeurs, permettrait un retour sur investissement avec des formations locales qualifiantes beaucoup moins coûteuses.

5. Conclusion et perspectives

La formation sur mannequins et/ou simulateurs est aujourd'hui incontournable et l'institutionnalisation de centres de formation une priorité. Cependant il manque de grandes études permettant avec certitude de montrer le bénéfice de ces techniques d'apprentissage. Il est important de développer également les outils d'évaluation de ces formations (débriefing, grilles d'évaluations, vidéo assistance). À l'heure de l'évaluation des pratiques professionnelles et de la démarche qualité des établissements

hospitaliers et hospitalo-universitaires, il est raisonnable de proposer que les formations aux gestes d'urgence et de réanimation-anesthésie puissent constituer un indicateur de qualité de ces institutions.

Références

1. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 1960;173:1064-7.
2. Chopra V, Engbers FH, Geerts MJ, et al. The Leiden anaesthesia simulator. *Br J Anaesth* 1994;73:287-92.
3. Naik VN, Matsumoto ED, Houston PL, et al. Fiberoptic orotracheal intubation on anesthetized patients: do manipulation skills learned on a simple model transfer into the operating room? *Anesthesiology* 2001;95:343-8.
4. Nadel FM, Lavelle JM, Fein JA, et al. Assessing pediatric senior residents' training in resuscitation: fund of knowledge, technical skills, and perception of confidence. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:73-6.
5. Quan L, Shugerman RP, Kunkel NC, et al. Evaluation of resuscitation skills in new residents before and after pediatric advanced life support course. *Pediatrics* 2001;108:E110.
6. Rowe R, Cohen RA. An evaluation of a virtual reality airway simulator. *Anesth Analg* 2002;95:62-6.
7. Macnab AJ, Wensley DF, Sun C. Cost-benefit of trained transport teams: estimates for head-injured children. *Prehosp Emerg Care* 2001;5:1-5.
8. Grant EC, Marczynski CA, Menon K. Using pediatric advanced life support in pediatric residency training: does the curriculum need resuscitation? *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:433-9.
9. Hammond F, Saba M, Simes T, et al. Advanced life support: retention of registered nurses' knowledge 18 months after initial training. *Aust Crit Care* 2000;13:99-104.
10. Wayne DB, Siddall VJ, Butter J, et al. A longitudinal study of internal medicine residents' retention of advanced cardiac life support skills. *Acad Med* 2006;81:59-12.



Quelle formation pour les pédiatres
des urgences ?

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Urgences, Formation, Qualité
des soins, Déshydratation, Gastro-entérite, ERC

Impact qualitatif du cours de réanimation de l'ERC

Intensive care course for pediatricians in the emergency
department

G. Chéron*, S. Escoda, G. Patteau, B. Cojocar

Université Paris-Descartes. Service des urgences pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades,
149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

La qualité des soins donnés en urgence aux enfants dépend de nombreux facteurs. La nature de l'établissement hospitalier et de sa permanence des soins, les équipements et le plateau technique disponibles, les personnels affectés à cet accueil mais aussi la nature de leur formation sont des éléments dont la définition est sous la responsabilité directe des autorités hospitalières et universitaires. Les dysfonctionnements qui résultent des insuffisances de moyens et/ou de formation génèrent des délais de prise en charge, des retards au diagnostic, des insuffisances ou des erreurs thérapeutiques, une gestion inappropriée des urgences notamment pour les pathologies les plus sévères [1]. La nécessité d'améliorer la formation des juniors en pédiatrie confrontés aux détresses vitales est largement soulignée [2, 3]. Plusieurs pays ont mis en place des filières de trois ou quatre ans de formation spécialisée aux urgences pédiatriques. La pertinence de ces formations sera au mieux renseignée en documentant une amélioration qualitative de la prise en charge des enfants par des personnels formés versus des équipes n'ayant pas suivi ce type de cursus. La démonstration n'en est pas facile du fait de la faible incidence aux urgences des pathologies sévères, de la difficulté à définir simplement ce qu'est la qualité des soins ou encore à valider l'outil de mesure de cette qualité [4]. Il a néanmoins été montré, au cours des sepsis sévères, que la démarche thérapeutique sous-tendue par un objectif thérapeutique prédéterminé était associée à un meilleur pronostic [5]. C'est sur cette base que de nouvelles approches apparaissent [6].

Le cours de réanimation de l'European Resuscitation Council (ERC) vise à donner la formation nécessaire à la reconnaissance précoce et à la prise en charge protocolisée des enfants en détresse respiratoire et ou hémodynamique. Il repose sur la séquence A pour « airway », B pour « breathing », C pour « circulation ». L'enseignement comporte une partie théorique sous la forme d'un manuel traitant en une dizaine de chapitres des urgences vitales, de leur identification, des moyens thérapeutiques nécessaires, de leurs indications et de leurs modalités de mise en œuvre. L'étudiant doit travailler ce manuel avant le cours et tester ses connaissances à l'aide de QCM. Les deux journées de formation combinent le rappel des notions essentielles sous la forme d'exposés brefs et un

enseignement pratique, d'abord des manœuvres de réanimation de base, sans matériel comme cela est nécessaire avant l'arrivée d'une équipe médicale, puis des prises en charge médicalisées en milieu hospitalier. Cet enseignement fait appel à des scénarii cliniques de détresses respiratoires, d'états de choc, de troubles du rythme cardiaque, de polytraumatismes ou de prises en charge en salle de naissance. L'analyse systématique de l'état de l'enfant selon la séquence ABC, les interventions c'est-à-dire leur chronologie et leur réalisation pratique, le travail en équipe sont les points clés de cet enseignement et de sa pédagogie. L'équivalent nord américain de ce cours est le *Pediatric Advanced Life Support*. Ils font désormais partie des cursus de formation des pédiatres exerçant aux urgences dans de nombreux pays.

Ce type de formation alliant l'apprentissage théorique et pratique a été évalué en situation virtuelle plusieurs mois après le cours [7-9]. Des exemples d'amélioration des conditions de sécurité découlant d'une plus grande coordination du travail en équipe ont été documentés par exemple dans l'industrie aéronautique [10]. Dans le domaine des soins, la démonstration est plus difficile à apporter ne serait-ce que méthodologiquement.

En 2005 nous avons introduit le cours européen de réanimation dans le cursus des DES de pédiatrie, formant à la fin de leur premier semestre la totalité des nouveaux internes. En novembre et décembre 2007, les internes de seconde et troisième années avaient validé ce cours tandis que ceux qui débutaient leur DES et les internes de quatrième année n'avaient pas été formés. Nous avons recueilli pour chaque interne participant à l'accueil des urgences, 5 observations de diarrhée aiguë correspondant à 2 enfants perfusés et 3 réhydratés par un SRO. Nous avons analysé les observations selon que les internes avaient ou non suivi la formation de réanimation. L'analyse de l'observation portait sur l'évaluation de l'état d'hydratation et l'état hémodynamique de l'enfant d'une part, sur la pertinence de la prescription au regard de l'évaluation clinique d'autre part. Dans la notion de pertinence de la prescription, nous avons inclus l'identification d'un objectif thérapeutique. Ce travail multicentrique a réuni 240 observations rédigées par 48 internes. De manière très significative les DES formés par le cours de réanimation rédigeaient des observations plus complètes, prescrivaient avec un objectif thérapeutique exprimé et réévaluaient les enfants plus souvent. Le faible nombre d'items cliniques renseignés, nécessaires à l'évaluation de l'état

* Auteur correspondant.
e-mail : gerard.cheron@nck.aphp.fr

hémodynamique des enfants examinés par les DES non formés par le cours de réanimation conduisaient même à questionner la pertinence de la conclusion portée au dossier.

L'accueil des urgences est un mode d'exercice difficile qui possède ses spécificités. Le besoin de formation notamment à la reconnaissance des enfants susceptibles de développer une détresse vitale doit être pris en compte dans la définition des objectifs pédagogiques. Le cours de réanimation de l'ERC est un outil pédagogique intéressant susceptible de répondre à ce souci de formation et d'améliorer la qualité des prises en charge des enfants vus en urgence à l'occasion d'une diarrhée aiguë.

Références

1. Dharmar M, Maron JP, Romano PS, et al. Quality of care of children in the emergency departments: Association with hospital setting and physician training. *J Pediatr* 2008;153:783-9.
2. Gaies MG, Landrigan CP, Hafler JP, et al. Assessing procedural skills training in pediatric residency programs. *Pediatrics* 2007;120:715-22.
3. Hunt EA, Patel S, Vera K, et al. Survey of pediatric resident experiences with resuscitation training and attendance at actual cardiopulmonary arrests. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10:96-105.
4. McCabe JB. Quality pediatric emergency care: everywhere, all the time. *J Pediatr* 2008;153:738-40.
5. Otero RM, Nguyen B, Huang DT, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited. Concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 2006;130:1579-95.
6. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcome comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008;34:1065-75.
7. Brett-Fleegler MB, Vinci RJ, Weiner DL, et al. A simulator-based tool that assesses pediatric resident resuscitation competency. *Pediatrics* 2008;121:e597-603.
8. Perkins GD. Simulation in resuscitation training. *Resuscitation* 2007;73:202-11.
9. Perkins GD, Boyle W, Bridgestock H, et al. Quality of CPR during advanced resuscitation training. *Resuscitation* 2008;77:69-74.
10. Baker DP, Gustafson S, Beaubien JM, et al. Medical teamwork and patient safety the evidence-based relation. Rockville, MD Agency for Healthcare Research and Quality. 2005. <http://www.ahrq.gov/qualmedteam>.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Parentalité, Société, Santé publique,
Protection de l'enfance

Quand l'évolution de notre société fragilise la construction parentale : impacts sur la santé de l'enfant

When the evolution of our society makes the parental
construction weaker: impact on the child health

P. Danel

*Pédiatre, Médecin départemental PMI 43, 1, place Monseigneur-de-Galard,
43011 Le-Puy-en-Velay cedex, France*

1. L'évolution de notre société et la fragilisation de la famille

L. Roussel, sociologue, explique comment l'évolution moderne de la famille met à mal la construction de la parentalité et laisse l'enfant sur le carreau. « On a longtemps cru que les mutations récentes de la famille annonçaient une ère de bonheur pour nos enfants. Les choses ne sont pas si simples : échec scolaire, dépressions, violences, rejet de l'autorité... Pourquoi cette crise profonde des relations parents/enfants ? L'enfant, pourtant promu « petit prince » de la famille, n'est-il pas en passe de devenir la victime des tumultes qui agitent notre civilisation ? ». Pour B. Cyrulnik, « la forme de maltraitance qui se développe le plus actuellement dans notre culture, c'est la négligence affective ». B. Stiegler philosophe, montre comment l'industrie télévisuelle détruit l'éducation et comment la société moderne « oblige » les parents à démissionner. « Le psychopouvoir apparaît de nos jours pour ce qu'il est : ce qui fait des enfants les prescripteurs de leurs parents, et de ces parents, de grands enfants le marketing détruisant ainsi tout système de soin et, en particulier, les circuits intergénérationnels. Il en résulte une destruction systématique de l'appareil psychique juvénile ». A. de Broca, neuropédiatre, écrit : « Alors que les droits de l'enfant marquent une évolution dans la réalité du statut de l'enfant, les ambivalences du monde adulte vis-à-vis de l'enfant perdurent actuellement en partie à cause de la complexification croissante de la société ». N. Catheline, pédopsychiatre, observe que dans les études anglo-saxonnes un enfant sur sept est concerné par le harcèlement à l'école. Ces études avancent l'hypothèse que la démission des adultes (parents et enseignants) à protéger les enfants peut être traitée par le biais de médiateurs entre les adultes. On voit émerger ce même désengagement des adultes à protéger les mineurs dans les réformes de la justice ou de l'éducation nationale actuellement en préparation. Plusieurs ouvrages font état de la désorganisation de la famille ou de l'épuisement des mères. Les discussions sur l'ouverture des magasins le dimanche ou sur une quatrième place possible chez les assistantes maternelles oublient certains besoins fondamentaux de l'enfant.

* Auteur correspondant.
e-mail : patrick.danel@cg43.fr

2. Les enfants et leurs parents sur le carreau !

Un nombre croissant d'enfants et de familles n'a plus accès aux soins dans l'organisation actuelle du système de santé, du fait de racines complexes et multiples de leurs symptômes à la fois somatique, psychologique, sociale, éducative, affective et relationnelle. Il peut s'agir de certains troubles du sommeil, du comportement alimentaire, de maladies cutanées, ORL ou respiratoires récidivantes, de troubles digestifs ou de croissance, de troubles des apprentissages, du comportement, de la socialisation, du développement. Par exemple : dans les programmes de santé sur le surpoids (le programme national nutrition santé par exemple), il n'y a pas d'approche sur les difficultés éducatives rencontrées par les parents qui sont pourtant souvent au centre des réalités de la famille. Dans le cadre des troubles du sommeil ou du comportement alimentaire du nourrisson, combien de soignants réussissent à aborder avec les parents la délicate question des violences conjugales ou celle des séparations conflictuelles (qui concernent pourtant chacune près de 10 % des familles, et devraient donc concerner de nombreux nourrissons vus en consultation...) ? Combien de soignants réussissent à aborder sur le fond avec les adolescents et leurs parents les questions éducatives, affectives ou relationnelles cachées derrière une tentative de suicide de l'adolescent ? Qui décide et sur quels critères ce cet(te) adolescent(e) a peut-être aussi besoin d'être protégé(e) ? Il y a dans ce domaine une grande hétérogénéité de positions entre les professionnels.

Dans une étude sur les troubles des apprentissages qui retrouve 127 enfants faibles lecteurs parmi 1062 enfants de CE1 ou redoublant CP, C. Billard montre que seuls 48 ont accès à une rééducation orthophonique. Qu'arrive-t-il aux 79 enfants sur le carreau ? Quelle démarche diagnostique pour les enfants présentant des troubles des fonctions cognitives et/ou des apprentissages ? « En France on ne sait pas dépenser pour comprendre un problème, en revanche, on accepte de dépenser après ; pour traiter n'importe comment ». Lors du colloque « Aujourd'hui : société, famille, souffrances et troubles de santé de l'enfant » organisé par le Groupement Régional de Santé Publique (GRSP) d'Auvergne le 30 novembre 2007, une table ronde regroupant des professionnels des champs sanitaire et social d'horizons différents et une association de soutien aux

parents, constatait le désarroi et les difficultés de plus en plus grandes rencontrés par ceux-ci pour réussir une prise en charge adaptée aux troubles de santé de leurs enfants.

M. Benasayag et G. Schmit, pédopsychiatres, font une démonstration convaincante du manque d'adaptation de nos systèmes de santé à l'évolution de la société. Il est nécessaire d'aborder de front ces constats graves, d'abord pour réhabiliter la dignité des parents fréquemment mise à mal dans notre système de soin et pour poser les bases d'une réorganisation indispensable. Pour ces auteurs « ...ne s'agit-il pas d'abord d'un vrai changement qualitatif, en ce sens que la plainte ne nous dépasse pas uniquement par son ampleur, mais, peut-être et surtout, par son contenu ». « ... Les situations que nous rencontrons ont quelques points communs : leur caractère anxiogène, les passages à l'acte violents, un sentiment d'urgence, de crise et de destruction de la stabilité ». « ... Nous voulons au contraire éviter que notre attitude ou notre silence donne l'illusion que certaines réponses existent... ». « ...C'est la sensation que nous éprouvons face à des milliers d'enfants, de jeunes en détresse et de familles pour lesquelles nous ne pouvons que parer au plus urgent, car la crise est devenue leur état permanent ». « ... C'est pourquoi commencer par reconnaître nos difficultés peut être d'entrée de jeu, un acte thérapeutique qui aiderait les familles à écarter le doute concernant leur capacité à trouver une aide satisfaisante... »

3. L'épidémiologie en grande difficulté

Quand il y a trouble de la construction parentale et du lien parents-enfant, les blessures narcissiques des parents et l'absence de réponse adaptée des systèmes de santé cloisonnés éloignent progressivement les familles du diagnostic et des soins donc des pôles d'observation de ces troubles de santé. « ...Tout finit souvent par l'abandon des patients et de leur famille qui restent face à leurs problèmes dans une incertitude et une solitude absolue ».

Les parents referment la famille sur elle-même. Les professionnels consultés peuvent avoir la fausse impression que le trouble de santé est guéri, puisque les parents ne parlent plus de ce qui fâche, où qu'ils ne voient plus l'enfant malade.

Les études épidémiologiques, dans ces domaines souvent difficiles à définir solidement et à mesurer, passent difficilement les comités de lecture. Dans un travail personnel, l'équipe de PMI de Haute-Loire a retrouvé, parmi 972 bilans de santé d'enfants de 3-4 ans en école maternelle réalisés en 2006, 123 enfants présentant des difficultés de santé « moyennes » et 73 des difficultés de santé « importantes » ; 296 enfants ont été adressés à un professionnel. L'équipe a le sentiment que la proportion d'enfants présentant des troubles de santé augmente régulièrement et que l'accès aux soins est de plus en plus hasardeux.

Une étude de la PMI de Gironde à partir de 12 421 bilans de santé d'enfants de 3-4 ans, montre que 42 % d'entre eux présentent au moins une anomalie et que 15 % en présentent au moins 2. Un enfant sur six a un trouble du langage, un sur 7 une anomalie visuelle, un sur 8 un trouble du comportement et un sur neuf est suspect d'un déficit auditif.

Pourquoi les études épidémiologiques sur la dépression parentale pendant la grossesse, la dépression du nourrisson, le harcèlement à l'école, les troubles du comportement sont-elles presque exclusivement anglo-saxonnes ? Les études sur la santé des enfants confiés à l'ASE ou à la PJJ, qui font des constats alarmants, sont très mal connues.

4. Quel avenir pour ces enfants sur le carreau ?

Ils vont venir grossir le flot des troubles du développement, des apprentissages, du comportement, de la socialisation devant lesquels les parents finissent par baisser les bras. Ainsi, dans un documentaire diffusé sur France 2 le 12.04.07, « Chroniques de la violence ordinaire. Enfants en détoute », peut-on voir combien, dans un contexte de séparation conflictuelle, les conséquences sur la santé d'un enfant peuvent être sévères (surpoids, dépression, échec scolaire, violences) et pourtant laisser impuissants tous les professionnels (médecins, psychologues, juges...) pendant plusieurs années ; comme « un enfant maintenu dans les limbes » de J.-M. Delassus. Ces symptômes non repérés et efficacement pris en charge sont souvent le début d'un long trajet vers les procédures de protection de l'enfant en danger. La majorité des enfants rentrant dans ces procédures présentent des symptômes flagrants et anciens qui n'ont pas pu être pris en compte pour ce qu'ils révèlent d'un lien souffrant.

5. Que proposer à ces parents ?

La complexité et les racines multiples de ces troubles de santé peuvent rendre le diagnostic incomplet ou erroné. Seule, une approche plurielle, somatique, psychologique, sociale, éducative, affective permettra un diagnostic adapté sur le fond. On pourra alors élaborer avec les parents un trajet de soin qui accompagne les différentes composantes ainsi identifiées. Comment travailler avec les parents à restaurer leur autorité lors du suivi d'un enfant en surpoids ?

L'organisation de bilan de santé approfondi et pluridisciplinaire très tôt dans la vie de l'enfant peut être une méthode adaptée : réalisé dans les premiers mois suivant l'apparition de symptômes qui traînent, il permet d'aller « au fond » du diagnostic et d'intervenir avant que les difficultés relationnelles ou affectives n'aient généré des souffrances et des symptômes trop enkystés. Les blessures narcissiques encore relativement superficielles permettent alors aux parents de saisir les perches tendues et d'entrouvrir la porte de la famille avec soulagement.

Le principe de la maison des adolescents est une illustration d'organisation adaptée à la complexité du diagnostic et du soin.

La mise en place des réseaux de professionnels concernés dans les champs sanitaire, social, éducatif, permet à chacun de regarder avec intérêt les compétences et les difficultés du voisin pour avoir en permanence une représentation des complémentarités indispensables à la réussite du projet thérapeutique. La construction d'un réseau périnatal de proximité, quand elle réussit la transversalité, permet ainsi d'articuler les compétences des professionnels, et d'assurer la continuité d'un accompagnement adapté à certaines difficultés complexes. Cette organisation encourage à repérer le plus tôt possible les constructions parentales potentiellement fragiles, à élaborer avec les parents un parcours d'accompagnement auquel ils vont activement participer, et à réussir une continuité pré, péri et postnatale permettant une prise en charge très précoce d'éventuels troubles de l'attachement. « ...Accepter une femme enceinte actrice est donc déjà une (r)évolution pour les professionnels de la périnatalité... Mais l'entretien prénatal précoce nécessite une autre (r)évolution pour les professionnels : le travail en réseau... L'offre de soin pour la femme s'ajuste à sa demande grâce à une meilleure écoute à condition que les professionnels entre eux aient appris à dépasser les clivages traditionnels : ville/hôpital,

hôpital/PMI, sage-femme/médecin ». Lors d'un colloque récent de la Société Française de Pédopsychiatrie « Quel travail pluridisciplinaire pendant la grossesse ? », A. C. Rolland, pédopsychiatre au CHU de Reims, a présenté un travail de fond en Australie sur le repérage et la prise en charge des dépressions parentales et des troubles précoces de l'attachement (www.sfpeada.fr).

Il y a aussi intérêt à développer des formations regroupant les publics d'horizons différents (sanitaire, social, éducatif) sur le thème des troubles de la parentalité.

Nous travaillons avec les parents sur les difficultés éducatives avec le support d'une brochure belge « Grandir avec des limites et des repères » (www.one.be) très utile pour restaurer l'autorité des parents. Le département enrichit le contenu des formations de tous les professionnels (accueil, animation, soutien, santé...) en contact avec les jeunes enfants et leurs parents pour qu'ils se sentent tous concernés par ces enfants sur le carreau. Des idées peuvent être développées à partir du contenu du N° 366 « prévenir les violences » du journal « la santé de l'homme », des travaux de l'école des parents et des éducateurs, du site www.nonviolence-actualite.org, des développements des REAAP (Réseau d'Écoute d'Accompagnement et d'Appui à la Parentalité), du site www.interventions-precoces.sante.gouv.fr mis en place récemment pour recenser les expériences françaises de soutien à la parentalité, de l'utilisation de livres à thème comme « Papa a la maladie de l'alcool ». Les programmes confirmés, comme ceux du centre d'excellence pour le développement des jeunes enfants au Québec

ou « bien portant à 18 mois, bien parti pour la vie » en Ontario ne manquent pas. Ce dernier a aussi démontré qu'un dollar investi en prévention est d'autant plus « rentable » qu'il était investi tôt dans la vie de l'enfant.

« Faire face à la crise, c'est d'abord la reconnaître et l'accepter pour favoriser l'émergence de nouveaux mythes et de nouvelles valeurs ».

6. Conclusion

Quel avenir pour la santé et l'intégration de nos enfants dans notre société ? Comment mieux prendre en compte la santé des enfants et des adolescents pour ce qu'elle révèle d'une évolution sociétale dont ils font les frais ? Comment mieux regarder ces drapeaux de détresse agités sous nos yeux par les enfants et leurs parents ? Comment réussir à faire collaborer le sanitaire, le social et l'éducatif pour que ces troubles de santé complexes constituent le fil rouge permettant aux parents et aux professionnels de sortir l'enfant des troubles de santé durables et installés, des risques de danger, des difficultés d'apprentissage, de troubles du développement ou de socialisation ?

Comment faire de la santé de nos enfants, si malmenée, une réelle priorité de santé publique ?

Références

Références bibliographiques complètes sur demande auprès de l'auteur.

REPRODUCTION INTERDITE

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Protection de l'enfance,
Droits de l'enfant, Enfance en danger

Comment prendre en compte la santé des enfants relevant des dispositifs de protection de l'enfance ?

How to take into account the health of children concerned
by the child welfare system?

B. Samson

*Pédiatre, Pôle enfance et famille, Direction de la protection de l'enfance et de la jeunesse,
Cellule signalements, urgences, observatoire, Santé des mineurs confiés à l'ASE,
7-9, voie Félix-Eboué, 94054 Créteil cedex, France*

Dans cet article, le terme « enfant » est entendu au sens de « tout être humain de moins de 18 ans », comme dans la Convention Internationale des Droits de l'Enfant et le terme « santé » au sens de l'OMS : « La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

Le droit à la santé fait partie des droits fondamentaux reconnus par la Convention Internationale des Droits de l'Enfant signée le 20/11/1989. La loi du 5 mars 2007 réformant la protection de l'enfance renforce le rôle du Conseil Général, tant du point de vue de la prévention que de la protection de l'enfance. Il en devient en quelque sorte le « maître d'œuvre ». La prise en compte de la santé des enfants relevant des dispositifs de protection de l'enfance est ainsi, aux côtés des parents, de la responsabilité des Conseils Généraux et ne doit pas être négligée.

Nous envisagerons ce sujet sous deux points de vue :

- celui des informations préoccupantes et des signalements ;
- celui des enfants bénéficiant d'une mesure éducative administrative ou judiciaire.

1. La loi du 5 mars 2007 prévoit la création au sein de chaque département d'une « cellule unique de recueil d'informations préoccupantes » (CRIP) [1]. Pour aider à la mise en place de la loi, des guides d'accompagnement ont été publiés, fruit de plusieurs mois de travail de 5 groupes pluridisciplinaires, auxquels ont participé de nombreux professionnels de tous horizons, dont des pédiatres. La collection de ces « cinq guides pratiques sur la protection de l'enfance » a été éditée par le ministère du Travail, des Relations sociales, de la Famille et de la Solidarité en collaboration avec La Documentation française¹.

Parmi les grands changements introduits par la loi de 2007, nous en retiendrons ici deux :

La loi se préoccupe des enfants « en danger », et non plus seulement des enfants « maltraités ». Sans oublier les enfants victimes

de « violences physiques, abus sexuels, cruauté mentale, négligences lourdes », le champ est donc élargi aux 79 000 enfants en risque de danger², qui constituent une population beaucoup plus importante et en augmentation, pour laquelle la prévention prend tout son sens.

La loi s'intéresse, et c'est assez nouveau, au « développement physique, affectif, intellectuel et social de l'enfant » et donc à sa santé globale.

a. Quand une information préoccupante est transmise à la cellule départementale, l'évaluation de la situation des enfants concernés doit être pluridisciplinaire. Comment ne pas oublier l'évaluation des aspects santé et développement de l'enfant ? Pour cela, il paraît fondamental qu'un médecin, si possible un pédiatre, participe au fonctionnement de la cellule comme membre permanent. Un temps partiel paraît suffisant, proportionnel à la taille du département. Cela permet aux médecins et soignants d'avoir un relais, avec qui échanger et à qui transmettre plus facilement les informations préoccupantes. Cela permet aussi de décoder les informations médicales et de mieux évaluer certaines situations, comme des retards de développement somatiques ou psychoaffectifs, des défauts de soin, des situations de handicap.... Après des examens médicaux approfondis éliminant une cause somatique, il importe de repérer par exemple un trouble du développement dû à des carences ou négligences lourdes, pouvant aller jusqu'au nanisme psycho-social [2].

b. Une grande question est donc celle de l'évaluation. À la suite de travaux québécois³, américains et allemands, un référentiel d'évaluation diagnostique des situations familiales a été élaboré par le CREAL (Centre Régional pour l'Enfance et l'Adolescence Inadaptée) Rhône-Alpes, en réponse à un appel d'offres de recherche lancé par l'ONED (Observatoire National de l'Enfance en Danger) en 2006, et en partenariat avec quatre conseils généraux. Après

* Auteur correspondant.
e-mail : brigitte.samson@csg94.fr

1. Ces guides sont directement accessibles sur l'espace famille du site du ministère <http://www.travail-solidarite.gouv.fr/>

2. ODAS chiffres pour 2006.

3. Le guide d'évaluation des capacités parentales, adaptation du guide de Steinhauer réalisé en 2006 par Lise Derancourt et Suzanne Rainville est directement accessible sur http://www.centrejeunessede-montreal.qc.ca/evaluation/pdf/guide_compétences_parentales.pdf

une première phase de tests⁴, l'étude de validité scientifique de ce référentiel sera réalisée en 2009 sur une centaine d'études de cas, en l'occurrence des informations préoccupantes concernant des enfants de moins de 6 ans.

c. Si le stade de l'information préoccupante est dépassé, le signalement pourra être destiné à l'autorité judiciaire. Selon le degré d'urgence et l'organisation déjà mise en place au niveau départemental, le signalement pourra transiter par la cellule (CRIP) ou être transmis directement à l'autorité judiciaire, mais toujours avec copie à la CRIP. Quand les signes objectifs de danger ou de maltraitance sont d'ordre médical, nous devons, nous médecins, veiller à traduire nos termes médicaux, notre « jargon » en termes compréhensibles à des non-médecins. Tout en transmettant les informations nécessaires, comme le prévoit l'autorisation du « partage des informations à caractère secret » [3] prévu par la loi du 5 mars 2007, il importe de ne pas être sibyllin, afin d'être compris par l'autorité administrative ou judiciaire à qui il est demandé de protéger l'enfant.

2. Pour les enfants bénéficiant d'une mesure de protection de l'enfance, il est important que le document intitulé « projet pour l'enfant » [4] comporte parmi tous les aspects de sa prise en charge, un volet « santé ». Celui-ci doit respecter plusieurs critères essentiels, parmi lesquels :

a. Le respect de l'autorité parentale, que l'enfant vive au domicile parental avec une mesure d'assistance éducative à domicile (administrative) ou en milieu ouvert (judiciaire) ou que l'enfant soit confié à l'Aide Sociale à l'Enfance (ASE), par mesure administrative ou judiciaire [5].

b. Le maintien d'une continuité, d'un « fil rouge » dans la prise en charge de la santé de l'enfant, malgré les changements de ses lieux de vie, est souvent très difficile à mettre en place. Deux études épidémiologiques menées en 1998 et 2003 par l'ASE de Paris ont montré que tous les enfants confiés voient un médecin quand ils sont malades. Les soins courants leur sont prodigués. Mais il a été noté une grande discontinuité dans leur prise en charge médicale, l'insuffisance des dépistages sensoriels, et une prévalence accrue de leurs problèmes de santé par rapport à la population générale. Ceci est à mettre en lien avec la grande enquête épidémiologique que Marie Choquet et son équipe Inserm ont menée auprès de jeunes confiés à la Protection Judiciaire de la Jeunesse (PJJ) en 1998 [6], étude reprise 7 ans plus tard [7]. Dans le Val-d'Oise, il a été noté de manière parallèle une surreprésentation des enfants confiés à l'ASE parmi les enfants porteurs de handicap⁵.

La durée moyenne de placement des enfants confiés à l'ASE est actuellement de 3-4 ans. Les tout-petits de moins de 3 ans placés en pouponnière bénéficient de la présence de médecins, de puéricultrices et autres personnels soignants sur place. Les plus grands, c'est-à-dire la grande majorité des 140 500 enfants confiés à l'ASE [8] sont accueillis dans des structures ne bénéficiant qu'exceptionnellement de la venue régulière d'un médecin ou de la présence habituelle de

personnel infirmier. Ils sont alors soignés par le médecin traitant de leur famille d'accueil (et alors souvent de façon régulière) ou par un des médecins proches de leur lieu d'accueil (parfois sans aucun suivi). Dans les cas les plus favorables, mais les plus rares, les enfants continuent à être suivis par leur médecin traitant « de famille » tout au long de leur parcours à l'ASE.

Il est essentiel que tous puissent bénéficier d'un bilan de santé global à leur admission, qui tienne compte de leur suivi antérieur, puis d'un bilan annuel, global, incluant le dépistage des troubles sensoriels et l'évaluation des troubles des apprentissages, causes fréquentes de « sur-handicap ». En cas de pathologie avérée, il faudra élaborer un protocole de prise en charge, sur le modèle des projets d'accueil individualisés mis en place à l'éducation nationale. Sur le plan de la souffrance psychique, le recours au psychologue ou au psychiatre est souvent malheureusement trop tardif et réclamé en urgence quand l'enfant, vivant dans sa famille ou déjà confié à l'ASE, « décompense », par exemple par des troubles du comportement, souvent bruyants, parfois violents, voire dramatiques, qui déclenchent l'alerte maximum. Les consultations et le travail de guidance en amont peuvent parfois éviter la crise. L'important est qu'un réseau de médecins se constitue et puisse intervenir, connaissant déjà la situation de l'enfant. Les décisions prises dans ces conditions ont alors plus de chances d'être adaptées et pertinentes. C'est parfois difficile quand le lieu d'accueil de l'enfant se trouve loin de son domicile, voire très loin (1/4 à 1/3 des enfants confiés à l'ASE d'un département de la petite couronne de Paris sont placés en province).

Enfin, à la fin de son placement, ou à sa majorité, la transmission à l'autorité parentale ou à l'enfant lui-même selon son âge, ainsi qu'à son médecin traitant, des éléments médicaux qui le concernent, est nécessaire, afin de préserver la continuité de son suivi. En complément de cette transmission, il faut prévoir la communication des éléments médicaux de son dossier ASE à l'enfant devenu majeur ou à ses parents durant sa minorité.

En guise de conclusion, nous insisterons :

- d'une part sur la nécessité de mener des recherches épidémiologiques au sujet de la santé des enfants relevant des dispositifs de protection de l'enfance, ce qui pourrait être organisé dans le cadre des observatoires départementaux de la protection de l'enfance ;
- d'autre part sur la nécessaire alliance à construire entre institutions, parents, enfants, professionnels en charge des mesures éducatives, médecins... afin que le volet santé soit partie intégrante du projet de prise en charge de l'enfant, projet revu annuellement, dans l'intérêt même de l'enfant.

Références

1. Code de l'action sociale et des familles, Article L 226-3.
2. Rapoport D, Roubergue-Schlumberger A. « Blanche-Neige, les sept nains et...autres maltraitances, la croissance empêchée » Paris : Belin 2003.
3. Code de l'action sociale et des familles, article L 226-2-2.
4. Code de l'action sociale et des familles, article L 223-1/
5. Samson B. Les enfants de l'aide sociale à l'enfance, 20 ans après. Arch Pédiatr 2007;14:735-7.
6. Choquet M, Ledoux S, Hassler C. Adolescents (14-21 ans) de la protection judiciaire de la jeunesse et (leur) santé. Paris : INSERM 1998.
7. Choquet M, Hassler C, Morin D. Santé des 14-20 ans de la protection judiciaire de la jeunesse (secteur public) sept ans après. Paris : INSERM 2005.
8. Bailleaux G, Trespeux F. Les bénéficiaires de l'aide sociale départementale en 2006, Drees, Études et résultats, N° 597, septembre 2007.

4. Corbet E, Robin P, Grégoire P. Étude sur l'élaboration d'un référentiel d'évaluation des situations familiales en protection de l'enfance. ONED Mai 2008. Etude téléchargeable en ligne sur le site de l'ONED.

5. In : Enfants et adolescents confiés à l'Aide Sociale à l'Enfance et à la Protection Judiciaire de la Jeunesse en Ile-de-France Colloque Ile-de-France – MIPES-ASE-PJJ. Rencontre du 12 janvier 2006. Actes téléchargeables en ligne sur le site de l'ONED (rapports publics).

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Néphropathie,
Reflux vésico-urétéral, Pyélonéphrite aiguë,
Infection urinaire

Faut-il rechercher le reflux vésico-urétéral ?

Is detection of vesicoureteral reflux mandatory?

F. Bouissou*, K. Brochard, A. Garnier, F. Bandin, S. Decramer

Néphrologie pédiatrique, hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9, France

Pourquoi une telle interrogation ? L'histoire des dernières décennies ne laisse pourtant que peu de place au doute. L'équation reflux vésico-urétéral (RVU)-pyélonéphrites-cicatrices rénales est une réalité incontestable tant en clinique [1] que sur les données expérimentales [2]. Le risque de cicatrices rénales est d'autant plus important que le grade de reflux est élevé, que l'enfant est jeune avant l'âge de 4 ans, et qu'il a présenté des pyélonéphrites aiguës (PNA). Ce rôle pathogène du reflux reconnu, a conduit dès les années 1980 à la mise en place de programmes de dépistage précoce associés à une prise en charge agressive du reflux et des infections urinaires. Le résultat bénéfique s'est traduit par l'amélioration du pronostic fonctionnel rénal et la quasi disparition des pyélonéphrites chroniques comme cause de l'insuffisance rénale de l'enfant [3]. C'est sur cet indéniable succès qu'ont été établis dans les années 1990 les consensus de diagnostic et de traitement des infections urinaires. La cystographie y est recommandée en première intention au décours du premier épisode de PNA ; en cas de découverte d'un reflux, un traitement antimicrobien prophylactique est instauré pour une longue période, et la chirurgie est proposée en cas d'échec de la prophylaxie, de gros reflux ou de sa persistance après plusieurs années. Cette attitude systématique a été étendue à tous les nouveau-nés pour lesquels des anomalies des voies urinaires ont été dépistées sur les échographies anténatales, en prônant des investigations précoces y compris une cystographie, et une antibio-prophylaxie quasi systématique, prolongée en cas de reflux associé.

Pourtant ce consensus se lézarde depuis plusieurs années. La réalité apparaît en effet plus complexe. La grande majorité des RVU de bas grade disparaît spontanément dans les premières années. Par ailleurs les données accumulées et les études prospectives ont montré que le lien entre reflux, infection urinaire et cicatrice rénale n'était pas aussi systématique et que beaucoup de lésions semblent congénitales. L'utilisation de la scintigraphie au DMSA, la plus performante pour le dépistage et le suivi de l'atteinte rénale, a permis de mieux connaître l'histoire naturelle de la « néphropathie de reflux ». De même le rôle pathogène du reflux n'apparaît pas aussi net, d'une part des cicatrices sont trouvées en l'absence de reflux, et par ailleurs le traitement chirurgical du reflux comparé à une antibioprophylaxie prolongée donne des

résultats équivalents sur la prévention des cicatrices ou la récurrence des infections urinaires [4]. Enfin le dogme d'une antibioprophylaxie systématique en cas de RVU est remis en question par certaines études randomisées [5,6] où les récurrences des infections urinaires sont comparables dans les groupes traités et non traités. À ces données récentes, s'ajoutent les côtés négatifs de cette attitude systématique : le caractère agressif de la cystographie rétrograde et son risque d'inoculation bactérienne, ainsi que les dangers d'une antibiothérapie prolongée sur l'émergence de germes résistants [7]. Ces faits ont conduit à assouplir l'indication de la cystographie et l'usage de la prophylaxie antimicrobienne (*National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2007 : Urinary tract infection in children*. <http://guidance.nice.org.uk/CG054>. Recommandations Afssaps 2007, infection urinaire de l'enfant). Cette période de remise en question donne lieu à des débats contradictoires parfois vifs [8, 9], avec l'éclosion de stratégies d'exploration variables avec pour objectif de repérer les sujets à risque.

Cette situation peut laisser perplexe le pédiatre avec le danger de voir trop banaliser la prise en charge du reflux et de l'infection urinaire. Il convient donc de repérer les éléments clé faisant indiquer la cystographie, à quel moment, et pour quel objectif thérapeutique : la découverte d'un reflux va-t-elle modifier la prise en charge ?

1. Pathogénicité du reflux vésico-urétéral

1.1. Le reflux est-il un facteur de risque d'infection urinaire ?

Le RVU peut favoriser une vidange incomplète et une stase urinaire propice à une prolifération microbienne. Possible pour les gros reflux, ce risque reste très faible et lié à d'autres facteurs ; il n'y a pas de reflux dans 2/3 des cas de PNA du nourrisson ; de même beaucoup d'infections urinaires persistent après la disparition d'un reflux. Par contre le RVU favorise la propagation de l'infection vers le rein et augmente le risque de PNA.

1.2. Quelle est la responsabilité du RVU sur l'atteinte rénale ?

La proportion de cicatrices rénales est d'autant plus grande que le grade du RVU est élevé. Il s'agit davantage d'une association

* Auteur correspondant.
e-mail : bouissou.f@chu-toulouse.fr

que d'une relation de cause à effet. L'atteinte rénale est souvent dépistée en période anténatale avant toute infection, et apparaît plus fréquente chez le garçon. Ces lésions congénitales sont le fait d'une dysplasie associée dont la physiopathologie n'est pas encore élucidée. Par ailleurs les études cliniques et expérimentales ont bien confirmé que le reflux lui-même, en l'absence d'infection urinaire, n'entraîne pas d'atteinte rénale. Les cicatrices rénales secondaires, n'apparaissent qu'en cas de PNA ou d'obstacle associé (sténose, pression intra vésicale élevée). Elles sont plus fréquentes chez les filles avec infections répétées, ou lorsqu'il existe déjà des cicatrices ou des lésions rénales dysplasiques. Les lésions dysplasiques présentes surtout aux pôles, facilitent un reflux intra rénal et la pénétration des bactéries. L'inflammation initiale intra rénale a un rôle prépondérant, avec 3 facteurs aggravant : la virulence du germe (*E. coli* uropathogènes équipés de *P. fimbriae*), le retard au traitement, et la réponse de l'hôte fonction de son âge (vulnérabilité du jeune nourrisson) et de son environnement génétique. Ces lésions peuvent se constituer très rapidement (théorie du big bang) [9].

2. La néphropathie de reflux est une entité complexe et ses conséquences peuvent être tardives

Les lésions dysplasiques congénitales peuvent coexister avec des lésions cicatricielles acquises. Ces lésions peuvent évoluer pour leur propre compte, indépendamment de la persistance ou non du RVU. Elles sont plus sévères chez les garçons. Le retentissement à long terme est fonction de leur étendue avec un risque d'HTA, de protéinurie et d'insuffisance rénale. L'HTA secondaire à une néphropathie de reflux est estimée à 3 % dans l'adolescence, mais jusqu'à 56 % chez l'adulte dans une série finlandaise (surestimation probable avec des facteurs extra rénaux) [10]. Il en est de même pour l'insuffisance rénale ; selon les séries, entre 7 et 13 % des patients arrivent en insuffisance rénale terminale à l'âge adulte [2].

3. Le reflux vésico-urétéral s'améliore et disparaît avec l'âge, la place de la réparation chirurgicale apparaît limitée

Ce chapitre sera développé dans l'article de P. Cochat. La disparition spontanée du reflux est d'autant plus fréquente que l'enfant est jeune, que le reflux est de bas grade et qu'il est unilatéral. Cette histoire naturelle favorable limite donc l'intérêt de la chirurgie précoce.

4. Quand rechercher le RVU et indiquer la cystographie ?

Comme on l'a vu si le RVU est intimement lié aux cicatrices rénales son rôle n'est pas prépondérant ; les deux facteurs délétères sont les PNA et les obstacles à la vidange vésicale avec pression élevée. Le RVU n'est pas le seul facteur d'infection urinaire et l'antibioprophylaxie systématique n'est plus justifiée. La néphropathie de reflux évolue indépendamment de sa persistance ou non. Dès lors pourquoi rechercher un RVU ? En quoi sa présence modifie-t-elle la prise en charge ?

Plusieurs fils conducteurs peuvent se concevoir, et l'on voit aujourd'hui se dessiner 4 types de stratégies pour décider de la cystographie.

4.1. L'approche classique systématique

L'approche classique systématique, si elle a amélioré le pronostic fonctionnel rénal, apparaît aujourd'hui excessive et mérite d'être revisitée.

4.2. La stratégie lésionnelle

La stratégie lésionnelle privilégie le dépistage des sujets à risque par la recherche d'une atteinte rénale grâce à la scintigraphie au DMSA. L'existence d'anomalies à la phase aiguë des PNA (dans 50 à 80 % des cas) ne modifie pas l'attitude thérapeutique ; elles n'ont pas de valeur pronostique et sont pour la plupart réversibles (10 à 20 % de cicatrices résiduelles). Si cette approche permet de sélectionner les enfants à risque rénal, seule une scintigraphie tardive paraît justifiée. La persistance de l'atteinte pourrait alors motiver la cystographie en cas de récurrence infectieuse. Cependant la systématisation du DMSA est difficile à défendre par son accès limité, son coût, son irradiation non négligeable, et son objectif limité à la sélection des sujets à risque sans modifier la prise en charge thérapeutique.

4.3. La stratégie biologique

Il s'agit de rechercher des marqueurs biologiques, plasmatiques ou urinaires, témoins d'une atteinte rénale. Cette voie est en pleine effervescence. Parmi les pistes explorées la procalcitonine plasmatique : lors d'une PNA son élévation au-dessus de 0,5 ng/ml serait un marqueur prédictif de reflux, et permettrait de diminuer d'environ 30 % les indications de cystographie par rapport à la stratégie classique. Nul doute que de nombreux autres marqueurs seront testés dans les prochaines années.

4.4. La stratégie clinique (fig. 1)

Comme toujours dans l'incertitude, la clinique reste le fil conducteur le plus pertinent. Elle s'appuie sur les constatations échographiques et la survenue répétée d'infections urinaires. Les reflux de bas grade peuvent être négligés car ils disparaissent spontanément sans risque rénal et ils ne justifient pas d'antibioprophylaxie ; la plupart ont une échographie rénale normale à la phase aiguë d'une PNA. Les reflux de haut grade sont les seuls qui méritent d'être dépistés car à risque rénal et de récurrence infectieuse. Le plus souvent ils s'accompagnent d'anomalies échographiques (foyer de PNA, dilatation de la voie urinaire, pyéélite). De même la recherche d'un reflux en cas d'anomalie échographique anténatale ne se justifie qu'en cas de survenue d'infection urinaire ou d'anomalies échographiques bilatérales de dilatation urétérale, ou de suspicion de trouble de la vidange vésicale.

5. Quelle méthode de cystographie privilégier ?

Dès lors qu'elle est indiquée, la cystographie radiologique reste la technique de référence en première intention, par sondage rétrograde ou par ponction sus pubienne dans la première année de vie. Avant l'acquisition de la propreté il est recommandé d'effectuer 3 remplissages vésicaux afin d'améliorer la découverte du reflux. La cystographie isotopique, moins irradiante, peut être utilisée pour les contrôles ultérieurs.

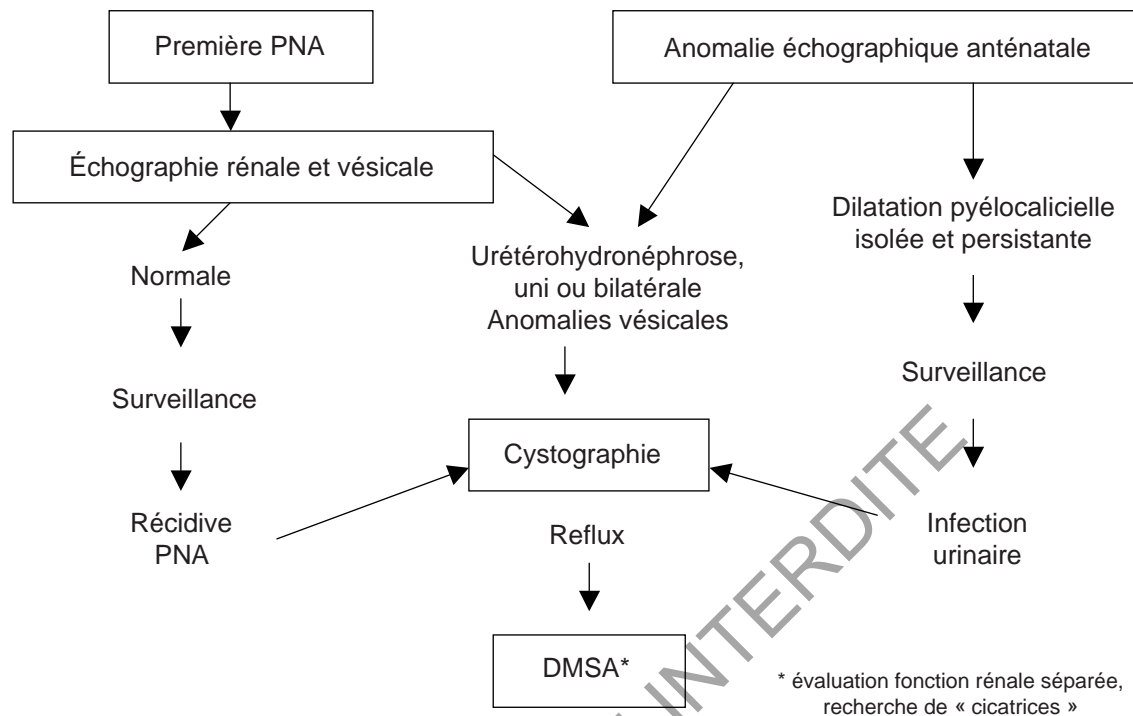


Figure 1. Quand rechercher un reflux ? Propositions pour une approche « clinique ».

6. Conclusion

La recherche d'un RVU n'est pas systématique et se justifie en cas de PNA à répétition ou d'anomalies échographiques avec dilatation urétérale ou suspicion de troubles de la vidange. Cette attitude ne doit pas faire oublier ni banaliser le caractère potentiellement grave de toute PNA ; leur traitement précoce et adapté doit rester une priorité incontournable.

Références

- Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, et al. Primary vesicoureteral reflux as predictor of renal damage in children hospitalised with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:739-44.
- Gargollo PC, Diamon DA. Therapy insights: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007;3:551-63.
- Esbjörner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Pediatr Nephrol* 1997;11:438-42.
- Jodal U, Smellie JM, Lax H, et al. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:785-92.
- Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-32.
- Roussey G, Gajdos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674-9.
- Conway PH, Cnaam A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:179-86.
- Venhola M, Uhari M. Vesicoureteral reflux, a benign condition. *Pediatr Nephrol* 2009;24:223-6.
- Coulthard MG. Vesicoureteral reflux is not a benign condition. *Pediatr Nephrol* 2009;24:227-32.
- Ladhes-Vasama T, Niskamen K, Rönholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2491-7.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Reflux vésico-urétéral,
 Pyélonéphrite aiguë, Infection urinaire

Le reflux vésico-urétéral : l'approche du néphrologue

Vesicoureteral reflux: a nephrological approach

P. Cochat*, J. Bacchetta

Centre de référence des maladies rénales rares & Inserm U820, Hospices Civils de Lyon
 et Université de Lyon, Lyon, France

Longtemps au ban des accusés, le reflux vésico-urétéral peut-il désormais bénéficier d'une présomption d'innocence ?

L'évolution parallèle des connaissances cliniques et de la médecine factuelle permet une nouvelle approche du reflux vésico-urétéral (RVU) de l'enfant, notamment dans la différence fondamentale qui existe entre RVU primitif ou malformatif (le plus enseigné mais le plus rare) et RVU secondaire ou fonctionnel (le moins enseigné mais le plus fréquent) (Tableau I).

Le concept de RVU, évoqué par Léonard de Vinci, n'a réellement été confirmé que par l'introduction de l'imagerie au début du XX^e siècle, posant alors le problème du normal et du pathologique, sans offrir réellement les moyens de définir le « normal » pour des raisons éthiques. Touchant vraisemblablement 1 % des enfants, le RVU est généralement objectivé par l'imagerie au décours de

un tiers des pyélonéphrites aiguës (PNA), dans la fratrie de sujets présentant un RVU ou lorsqu'une pyélectasie a été visualisée *in utero*. Le lien présumé entre PNA et RVU a ainsi été honoré, puis débattu, puis galvaudé, donnant naissance aux concepts imprécis de « néphropathie de reflux », de « cicatrice rénale » ou de « pyélonéphrite chronique ». Il semble toutefois logique de considérer que, a priori, toute PNA (« pyélo » pour bassin, « néphrite » pour inflammation/infection du parenchyme rénal) est le fait d'un reflux, qu'il s'agisse du reflux d'urine vésicale infectée ou de l'ascension de germes porteurs de facteurs de virulence spécifiques. Les marqueurs d'atteintes parenchymateuses associées au RVU sont nombreux (augmentation de synthèse de la procalcitonine ou de l'interleukine-8, polymorphismes génétiques, etc.) mais leur utilisation n'a pas de conséquence thérapeutique directe.

Tableau I
 Caractéristiques résumées des 2 types de reflux vésico-urétéral (RVU)

	RVU secondaire ou fonctionnel	RVU primitif ou malformatif
Fréquence	~ 90 %	~ 10 %
Âge	Enfant	Nouveau-né et nourrisson
Sexe	Prédominance féminine	Prédominance masculine
Mode de révélation	Pyélonéphrite aiguë (PNA)	Diagnostic anténatal - PNA
Grade radiologique (cystographie)	Faible (0 à 3) Échographie habituellement normale	Élevé (3 à 5) Dilatation souvent visible sur l'échographie
Caractère du RVU	Intermittent - Actif	Permanent - Passif
Jonction urétéro-vésicale	Normale	Anormale
Association à des troubles mictionnels	Toujours	Parfois
Risque rénal	Possible	Important, mais fréquence des lésions dysplasiques primitives
Scintigraphie au DMSA-IRM	Normale	Souvent anormale
Traitement médical	Toujours	Parfois
Traitement chirurgical	À éviter	Selon la répétition des épisodes de PNA
Enseignement à la faculté	Insuffisant	Hypertrophié

* Auteur correspondant.
 e-mail : pierre.cochat@chu-lyon.fr

La responsabilité du RVU dans la genèse de la PNA n'est pas remise en question, mais la difficulté diagnostique entre lésions dysplasiques primitives et lésions acquises du fait de l'infection rend ténues les corrélations proposées entre modalités de prise en charge et type d'atteinte parenchymateuse. Si la part des lésions associées aux PNA parmi les causes d'insuffisance rénale terminale est passée de 5-30 % à 0-10 %, c'est vraisemblablement parce que le cadre des lésions dysplasiques congénitales a été précisé mais aussi parce que le traitement des PNA a progressé, indépendamment de la correction du RVU [1, 2]. Par ailleurs, aucune étude prospective visant à évaluer les conséquences parenchymateuses de la PNA chez l'enfant ne fait le distinguo entre RVU primitif et secondaire, alors que c'est un élément essentiel du raisonnement. Deux questions découlent de tout cela : doit-on visualiser à tout prix un RVU en cas de PNA lorsqu'on sait qu'il existe ? Quels RVU faut-il traiter, et comment ?

1. Doit-on visualiser à tout prix un RVU en cas de PNA ?

La visualisation du RVU par cystographie est une ancienne tradition, offrant un résultat tantôt positif tantôt négatif, selon le type de RVU, la technique radiologique employée, le délai par rapport à l'infection, l'âge de l'enfant, etc. Il en découle des recommandations polémiques : traitement « médical » – abstention ou antibio-prophylaxie (Quel produit ? Combien de temps ? Avec quel niveau de preuve ? Avec quel degré d'observance ?) – versus traitement « chirurgical » (À quel âge ? À ciel ouvert ? Par voie endoscopique ?). La réponse dépend encore souvent des convictions et des pratiques du premier expert consulté.

Nous avons besoin de preuves solides pour infliger aux enfants un sondage vésical, une irradiation pelvienne, un risque d'infection nosocomiale, une antibio-prophylaxie prolongée, des contrôles bactériologiques urinaires, un geste chirurgical ou endoscopique, et parfois une vérification radiologique qui, certes, a souvent le mérite de réjouir parents et médecins... Sans oublier que la majorité des RVU disparaît spontanément [1, 2].

Sous réserve des limites liées à la médecine basée sur les preuves, il est bon de rappeler les conclusions de quelques publications récentes qui peuvent servir de base de travail pour les réflexions futures :

- une méta-analyse sur le bénéfice de l'antibio-prophylaxie dans la prévention de l'infection urinaire n'a retenu que 2 publications satisfaisantes et ne valide pas cette pratique [3] ;
- l'absence de différence pronostique (filtration glomérulaire, pression artérielle) entre traitement « médical » et « chirurgical » du RVU est évoquée depuis plus de 10 ans et a été confirmée par plusieurs études randomisées et revues systématiques [4]. Ceci se vérifie même en cas de RVU sévère avec altération de la fonction rénale au moment de la randomisation ;
- Gordon et al. ont montré que la présence de RVU sur une cystographie augmente le risque de lésion rénale de 20 % et que la normalité d'une cystographie n'augmente les chances de ne pas avoir de lésions rénales que de 8 %, concluant ainsi que le RVU est un mauvais signe prédictif de lésion rénale après PNA [5].
- dans une revue de 114 articles sur le traitement endoscopique du RVU, 87 % des articles ont un très faible niveau de preuve, 61 % ne mentionnent pas les objectifs du travail, 74 % n'indiquent pas comment les résultats sont validés et il n'y qu'un seul essai randomisé [6].

2. Quels RVU faut-il traiter, et comment ?

Il est donc délicat de positionner le bien-fondé de la correction du RVU.

Les méta-analyses récentes ne permettent pas de démontrer que la correction du RVU permet de prévenir l'apparition de cicatrices rénales ou de prévenir l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale [2]. Il en est de même pour l'antibio-prophylaxie, qui ne peut donc être recommandée systématiquement. Il semble donc logique de ne pas corriger un RVU en fonction de son grade ou de son mode de révélation, mais plutôt en fonction du nombre de PNA associées. L'antibio-prophylaxie peut être arbitrairement proposée à la suite d'une deuxième PNA, et la correction du RVU lors d'une troisième PNA sous antibio-prophylaxie.

Les protagonistes du traitement systématique et précoce évoquent la rapidité avec laquelle des cicatrices peuvent apparaître expérimentalement, mais aussi le fait que ces cicatrices peuvent apparaître à tout âge [7].

La correction ne doit être proposée qu'aux RVU primitifs pour lesquels l'option chirurgicale a été prise. Dans ce cas, la place du traitement endoscopique est parfaitement justifiée, même si elle offre des résultats inférieurs à la réimplantation classique (77-80 % de succès versus 95-98 %, avec risque d'échec accru en cas de RVU sévère pour les deux techniques) [8]. En effet, ses avantages sont nombreux (efficacité au moins équivalente à celle de l'antibio-prophylaxie, traitement ambulatoire, absence de cicatrice, moindre risque d'obstruction post-opératoire, moindre coût, possibilité de chirurgie classique en cas d'échec) et les craintes évoquées initialement (granulomes, migration, cancer) se sont dissipées [9].

3. Conclusion

Cette vision du RVU est le fruit d'une réflexion et d'une expérience personnelles, mais correspond aussi à une tendance conceptuelle de plus en plus répandue, grâce à l'analyse critique des acquis et des erreurs du passé. Cependant la médecine factuelle, théoriquement idéale pour valider les pratiques anciennes ou pour promouvoir les initiatives nouvelles, ne dispose pas encore d'arguments suffisants pour établir des recommandations dans le diagnostic et le traitement du RVU. Il faut donc se garder de l'influence du marketing, scientifique ou commercial, si l'on veut prendre le recul suffisant pour ne pas s'en tenir à la correction d'images.

Références

1. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, et al. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:879-83.
2. Venhola M, Uhari M. Vesicoureteral reflux, a benign condition. Pediatr Nephrol 2009;24:223-6.
3. Williams G, Lee A, Craig J. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: a systematic review of randomised controlled trials. J Pediatr 2001;138:868-74.
4. Coward RJM, Chambers T. An evidence-based appraisal of the investigation of childhood urinary tract infections. Current Paediatr 1999;9:215-21.
5. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, et al. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalised with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Nephrol 2003;14:739-44.

6. Chertin B, Puri P. Endoscopic management of vesicoureteral reflux: does it stand the test of time? *Eur Urol* 2002;42:598-606.
7. Coulthard MG. Vesicoureteric reflux is not a benign condition. *Pediatr Nephrol* 2009;24:227-32.
8. Elder JS, Peters C, Arant BS, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157:1846-51.
9. Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, et al. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral poly-methylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *Urology* 2002;60:894-7.

REPRODUCTION INTERDITE



Handicap : définitions et classifications

Handicap: definition and classification

B. Chabrol*, C. Halbert, M. Milh, J. Mancini

Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU Timone, 13385 Marseille cedex 5, France

Disponible en ligne sur



Mot clé : Handicap

Donner une définition du handicap est particulièrement difficile. Pour les personnes handicapées, pour les parents, les termes « définition », « classification » ont souvent une connotation péjorative, théorique voire technocratique induisant la crainte de voir les personnes mises en compartiments, leur souffrance en catalogue, leurs problèmes quotidiens en tableaux et pourcentages. Cependant un constat s'impose : il ne faut pas perdre de vue la très grande hétérogénéité et le flou des limites du champ désigné par le mot handicap. Il y a toujours obligation de définir, de désigner pour reconnaître le handicap et surtout échanger autour du même concept entre les différents intervenants. Pour HJ Stiker, nommer n'est pas nécessairement figer et il est bon de savoir ce que l'on a [1].

Pour P. Fougeyrollas, plus qu'un simple instrument de communication le langage illustre la façon dont on se représente mentalement une réalité. Il n'est pas étonnant que les mots employés pour parler des personnes handicapées aient fait l'objet d'une remise en question parallèle à l'évolution de leur place dans la société [2]. Un langage commun est donc nécessaire. L'objectif des différentes classifications utilisées ces dernières années va dans le sens d'une clarification des concepts.

Dans une première partie sera ainsi abordée l'évolution du concept de handicap puis dans une deuxième partie les classifications actuelles du handicap.

1. Aspects socio-historiques

Le terme de handicap est somme toute d'utilisation assez récente.

D'après HJ Stiker [1], il n'y a pas de « handicap », de handicapés en dehors des structurations sociales et culturelles précises ; il n'y a pas d'attitude vis-à-vis du handicap en dehors d'une série de références et de structures sociétales. En effet, le handicap n'a pas toujours été vu de la même manière au fil du temps. Les termes handicap et handicapés, a fortiori personnes handicapées sont récents. Des termes comme personnes impotentes, incurables, infirmes, mutilés, idiots ont été ainsi longtemps utilisés. Au sein des différentes sociétés et cultures, la présence de personnes aux corps infirmes a toujours été reconnue.

Dans la Grèce antique, l'infirmité est perçue comme un maléfice. La pratique de l'exposition était alors courante, l'enfant porteur de différence était emmené hors de l'espace social où il mourrait au bon vouloir des Dieux et n'était pas directement tué.

Dans la culture hébraïque l'infirmité apparaît comme une impureté qui interdit la pratique du culte. Enfin la période médiévale où la doctrine chrétienne mit en avant une attitude charitable vis-à-vis des infirmes, comme des pauvres et des « miséreux », aboutissant à la création des premiers « Hôtel-Dieu » [3]. Dans le même temps était instauré ce que HJ Stiker [4] appelle le système de la bouffonnerie où l'infirme se voit attribuer une fonction de dérision.

Puis la peur d'épidémie, conduisit à une démarche d'enfermement et à la création d'établissement comme l'Hôpital Général : la Salpêtrière à Paris à la fin du XVIII^e siècle.

À partir de l'époque classique, l'infirmité est considérée comme irrationnelle, le siècle des lumières va voir émerger alors différentes idées et en particulier celle de démocratie liée à celle d'éducation comme en témoignent l'apprentissage des aveugles par Valentin Huy, l'éducation des sourds par l'abbé de l'Épée, le soin des fous et l'invention de la psychiatrie par Philippe Pinel, plus tard.

À la fin du XIX^e siècle, le problème des accidentés du travail devient majeur. Les notions de réparation et de compensation des atteintes liées au risque du travail apparaissent. Après, l'hécatombe de la guerre de 14-18 se développent des services et établissements de reclassement professionnels. Parallèlement, au sein de l'École qui devient obligatoire, la notion d'une normalisation met en évidence ceux qui ne s'y adaptent pas. Les échelles métriques de l'intelligence de Binet et Simon en 1904 sont alors développées et utilisées. L'ouverture de classes spéciales va se faire sous l'impulsion de Bourneville, Buisson, Binet et Bager. Des classes de perfectionnement vont être créées, mais en raison des deux Guerres, ce n'est que vers les années 60, jusqu'en 1975, que ces classes atteindront un développement maximal.

Aux termes utilisés jusqu'alors d'infirme, impotent, incapable, imbecile, invalide sont ajoutés ceux de reclassement, de réadaptation, de réinsertion, de rééducation. Puis apparaît dans le vocabulaire courant le terme de handicap, emprunté au domaine sportif et plus spécialement aux courses de chevaux. En sport, le handicap correspond à une mesure des performances inégales des concurrents engagés dans la même course, il s'agit soit d'un poids soit d'une distance supplémentaire imposés aux chevaux les plus forts avec la notion alors d'égalisation. Le jeu de hasard

* Auteur correspondant.
e-mail : bchabrol@ap-hm.fr

intitulé « the hand in cap » (la main dans le chapeau), qui servait à établir des paris, a disparu et ne joue aucun rôle dans ce contexte. À partir des années 1950-1960, le terme de handicap remplace les termes précédents (infirmes, imbécillités, débiles...) et comme le fait remarquer HJ Stiker il existe une étroite adéquation entre le langage du handicap et la pensée dominante de notre société à savoir l'idée de performance. Il faut noter que ce terme est définitivement entériné depuis le rapport Bloch Laine en 1967 qui préfigure la loi de 1975 donnant un cadre juridique et institutionnel au handicap. La première loi 75-534 du 30 juin 1975, dite loi d'orientation, représente une considérable avancée sociale en conférant au nom d'une « obligation nationale », des droits généraux et un « statut » distinctif à la personne caractérisée comme « handicapée ». Elle proclame dans son article premier : « la prévention et le dépistage du handicap, les soins, l'éducation, la formation et l'orientation professionnelle, l'emploi, la garantie d'un minimum de ressources, l'intégration sociale et l'accès aux sports et loisirs du mineur et de l'adulte handicapés physiques, sensoriels ou mentaux constituent une obligation nationale ». Cependant, cette loi ne contient aucune définition du handicap, et renvoie aux commissions départementales d'orientation la tâche de définir qui est « handicapé » et qui ne l'est pas, de fixer un taux d'invalidité au demandeur, de lui accorder ou non des allocations et de prédéterminer en quelque sorte la vie de la personne. La seconde loi n° 75-535 du 30 juin 1975 sur les institutions sociales et médico-sociales – votée le même jour –, va organiser, au sein d'un secteur spécialisé, l'accueil et la « prise en charge » des personnes jugées trop handicapées pour être susceptibles de s'intégrer au milieu ordinaire. La Loi 2005-102, 2005-02-11 du 11 février 2005, pour « l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées » définit le terme de handicap ainsi : « Constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant ». Le terme de polyhandicap [5] correspond à un handicap grave à expression multiple associant déficience motrice et déficience mentale sévère ou profonde et entraînant une restriction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation. Sont également utilisés les termes de plurihandicap : association circonstancielle de plusieurs handicaps, et de surhandicap où les handicaps originels se cumulent avec des handicaps d'ordre cognitif ou relationnel.

2. Différentes classifications

En 1980 était publiée par l'OMS la classification internationale du handicap (CIH.1) intitulée « Classification internationale des altérations, invalidités et handicaps. Un manuel de classification relatif aux conséquences de maladie ». La CIH.1 élaborée par un rhumatologue anglais Philippe Wood, marque un tournant important dans la représentation du handicap, en prenant en compte pour la première fois l'influence de l'environnement. La spécificité réside dans l'évaluation des conséquences de la maladie et des domaines en rapport avec la santé, la prise en charge et l'épanouissement de l'individu ne pouvant se développer uniquement sur le diagnostic de sa maladie.

La CIH.1 a pour objet de clarifier la notion de handicap en distinguant 3 dimensions :

- la déficience qui correspond à l'altération d'une structure ou d'une fonction physiologique, psychologique ou anatomique : c'est *l'aspect lésionnel du handicap* ;
- l'incapacité qui est une réduction partielle ou totale de la capacité d'accomplir une activité : c'est *l'aspect fonctionnel du handicap* ;
- le désavantage, conséquence de la déficience ou de l'incapacité sur les conditions d'insertion sociale, scolaire, ou professionnelle. Le désavantage est donc la résultante de l'interaction entre la personne porteuse d'incapacité et l'environnement. Son importance est liée à la qualité de l'environnement qui peut soit le minimiser soit l'amplifier. C'est *l'aspect situationnel du handicap*.

Ces 3 notions ont permis de passer d'une vision du handicap considérée comme irréversible à une conception plus ouverte. Mais des critiques ont été d'emblée formulées. En effet dans la CIH.1, la personne est présentée comme porteuse de handicap. C'est donc un modèle individuel du handicap où l'expérience sociale négative vécue par la personne handicapée est considérée comme étant la conséquence directe et inéluctable des caractéristiques de l'individu. Au cours de ces dernières années émergent des modèles collectifs sociaux en opposition au modèle individuel biomédical proposé par la CIH.1. À côté de ce courant dit biomédical, un courant anthropologique a émergé, plus social, qui considère que le handicap est la résultante de la confrontation d'un être humain avec ses capacités, et de son environnement avec ses exigences. Pour se résumer, c'est la lésion (ou déficience corporelle) pathologique qui rend les personnes handicapées, c'est la société qui crée des situations de handicap [6]. L'OMS, en 2001, a alors proposé avec la **CIH.2** ou **CIF** (Classification Internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé) [7] une approche interactionniste dynamique comme un modèle biopsychosocial destiné à appréhender ensemble les aspects physiologiques, personnels et sociétaux. Elle a été entérinée lors de la 54^e Assemblée Mondiale de la Santé (22 Mai 2001). La CIF propose ainsi un juste équilibre entre le modèle médical centré sur le soin à l'individu et le modèle social qui privilégie les solutions apportées par la collectivité. La CIF est composée de 2 parties comprenant chacune 2 composantes.

Partie 1 : Fonctionnement et handicap

a) fonctions organiques et structures anatomiques : les fonctions organiques désignent les fonctions physiologiques des systèmes organiques (y compris les fonctions psychologiques), les structures anatomiques désignent les parties du corps humain telles que les organes, les membres et leurs composantes. Les déficiences désignent des problèmes des fonctions organiques ou des structures anatomiques sous forme d'écart ou de perte importante ;

b) activités et participation : une activité signifie l'exécution d'une tâche ou le fait pour une personne de faire quelque chose. La participation signifie l'implication dans une situation de la vie réelle. Les limitations d'activité désignent les difficultés qu'une personne peut rencontrer pour mener une activité. Les restrictions de participation désignent les problèmes qu'une personne peut rencontrer pour s'impliquer dans une situation de la vie réelle.

Partie 2 : Facteurs contextuels

a) facteurs environnementaux : ils constituent l'environnement physique, social et attitudinal dans lequel les gens vivent et mènent leur vie. Les facteurs sont externes à la personne et peuvent avoir une influence positive ou négative sur la performance de la personne en tant que membre de la société, sur la capacité



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Génétique, Retard mental, CGH-array, MLPA

Évolution des techniques de diagnostic en génétique

Evolution of genetic testing techniques

A. Vigouroux^{1,2*}, N. Chassaing^{1,2,3}

¹INSERM, U563, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan, Toulouse, 31300 France

²CHU Toulouse, Hôpital Purpan, Service de Génétique Médicale, Pavillon Lefebvre, place du Dr-Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France

³Université Toulouse III Paul-Sabatier, 31400 Toulouse, France

Les techniques de génétique sont en perpétuelle évolution depuis l'établissement du premier caryotype en 1959. Ces avancées : i) facilitent la découverte de nouveaux gènes responsables de maladies génétiques ; ii) permettent l'identification de certaines mutations autrefois non détectées ; et iii) offrent de nouvelles possibilités concernant le diagnostic étiologique. Les deux premiers points concernent les laboratoires de recherche ou les laboratoires de diagnostic et ne seront pas abordés ici. En revanche, la palette d'examen complémentaires à visée diagnostique se diversifie, et il est important de bien savoir les prescrire. Nous aborderons ces évolutions technologiques en prenant pour exemple le bilan d'une déficience mentale.

1. Le bilan génétique dans la déficience mentale

La déficience mentale (DM) associe par définition un déficit des aptitudes et des capacités d'adaptation. Sa prévalence est estimée aux alentours de 1 à 3 % [1]. Les causes du handicap mental sont extrêmement variées, et peuvent être classées en 3 grandes catégories : chromosomique, génique, et environnementale. Au terme d'un examen clinique complet et d'un certain nombre d'examen complémentaires, un diagnostic étiologique de la DM est établi dans 60 % des cas : près de 40 % sont d'origine génétique et 20 % sont expliqués par des facteurs environnementaux. Parmi les causes génétiques, on peut différencier les anomalies géniques des anomalies chromosomiques.

Après avoir recueilli les données familiales, les antécédents personnels, les éléments cliniques et paracliniques d'un patient atteint d'une DM :

– soit le tableau est évocateur d'une cause spécifique et les investigations seront orientées. On demandera par exemple un caryotype pour confirmer un diagnostic de trisomie 21, une recherche de microdélétion chromosomique de la région 22q11 pour confirmer une suspicion de syndrome de DiGeorge, ou une recherche de mutation dans le gène *MECP2* pour confirmer un diagnostic de

syndrome de Rett (fig. 1). La confirmation diagnostique aidera vers la mise en place d'une prise en charge adaptée pour le patient, et permettra de préciser le conseil génétique ;

– soit le tableau n'est pas évocateur d'un diagnostic particulier, et le bilan génétique sera alors non spécifique. Le bilan génétique sera notamment orienté à la recherche de remaniements chromosomiques rendant compte d'une part importante des DM. Pour ce bilan, nous disposons jusqu'alors de 2 types de techniques : soit peu résolutive mais permettant une analyse de l'ensemble du génome (cytogénétique conventionnelle), soit résolutive mais n'explorant qu'une région particulière du génome (cytogénétique moléculaire).

L'évolution des techniques de génétique permet actuellement de proposer des approches de l'ensemble du génome (pangénomique) de plus en plus résolutive permettant de détecter des remaniements chromosomiques de plus en plus petits. Ainsi les caryotypes standard (400/550 bandes) permettent de dépister des remaniements chromosomiques de 5 à 10 millions de bases (Mb), les caryotypes haute résolution (850 bandes) des remaniements chromosomiques de 3 à 5 Mb, et les nouvelles techniques permettent de dépister des anomalies parfois aussi petites que mille bases (1 kb) (fig. 2) [2]. On estime actuellement que plus de 80 % des remaniements chromosomiques de structure délétères ne sont pas visibles sur un caryotype standard.

2. Évolution technologique

Dans un premier temps, ont été développées des techniques permettant l'exploration fine et simultanée de plusieurs régions chromosomiques ciblées et notamment l'étude des extrémités télomériques des chromosomes : hybridation *in situ* pantélomérique, et des systèmes d'amplifications multiplexes semi-quantitatives (QMPSF, MLPA). Secondairement sont apparues des techniques pangénomiques d'hybridation génomique comparative (CGH) sur métaphases puis sur puces (CGH-array). L'utilisation de ces nouvelles techniques peut se discuter si le caryotype est normal. Chaque méthode a des avantages et des inconvénients. Nous détaillerons ceux des approches par MLPA et par CGH-array, qui sont représentatifs des questions à se poser lors du choix de l'examen demandé.

* Auteur correspondant.
 e-mail : vigouroux.a@chu-toulouse.fr

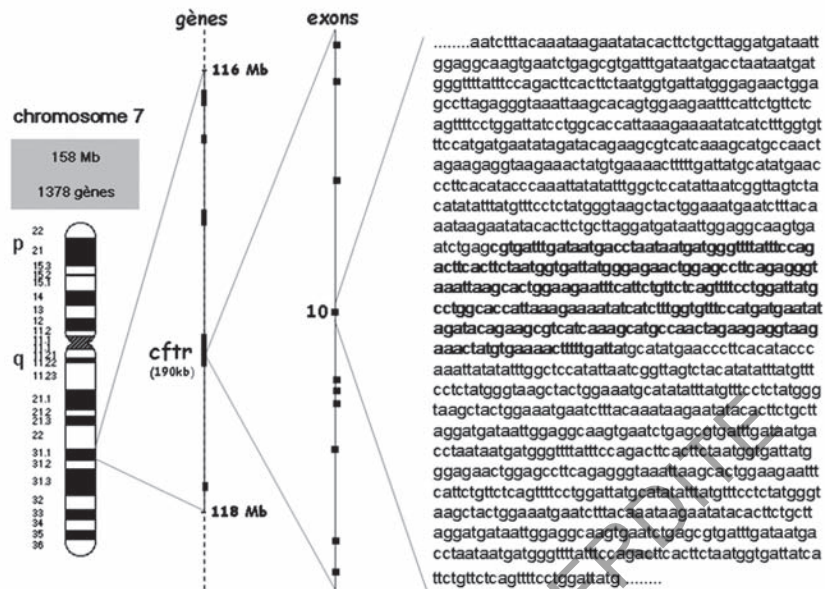


Figure 1. Du chromosome au nucléotide.

Le caryotype permet une étude de l'ensemble du matériel génétique à une faible résolution. La biologie moléculaire permet l'étude au nucléotide près d'une région très ciblée de l'ADN.

2.1. La MLPA

La MLPA (amplification multiplexe sonde dépendante) permet la détection de variations de copie de plusieurs régions chromosomiques dans la même réaction. Elle repose sur l'utilisation de sondes spécifiques de certaines régions du génome qui permettent leur amplification simultanée de manière semi-quantitative. Il existe

par exemple des kits qui permettent l'étude simultanée des régions télomériques et des syndromes microdélétionnels les plus fréquents. Cette technique permet donc une étude simultanée assez résolutive de plusieurs régions chromosomiques. Les résultats de cette analyse sont assez rapides à obtenir, et sont peu coûteux. Par contre, il s'agit d'une étude ciblée de certaines régions et non pas d'une analyse pangénomique.

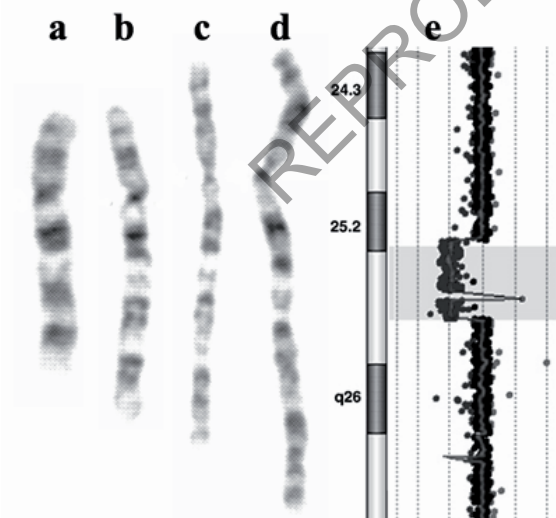


Figure 2. Différents niveaux de résolution de l'examen chromosomique en cytogénétique conventionnelle et en cytogénétique moléculaire.

La possibilité de détecter des anomalies chromosomiques en cytogénétique conventionnelle va dépendre de la résolution du caryotype. Ici, le même chromosome 10 sur des caryotypes dont la résolution est 400 (a), 550 (b), 850 (c) ou 900 (d) bandes. La CGH-array (e) permet de détecter des remaniements non visibles sur un caryotype (image tirée de [2]).

2.2. La CGH-array

Cette technique permet de détecter des variations de nombre de copies de matériel génétique sur l'ensemble du génome. Elle repose sur la comparaison de quantité de matériel chromosomique entre l'ADN du patient et un ADN témoin normal, ces deux ADN étant marqués chacun d'un fluorochrome différent. Ces deux ADN sont ensuite hybridés de manière compétitive sur une lame (puce) comportant des sondes d'ADN en nombre variable en fonction des puces. Une analyse scanner et informatique permet de calculer le ratio de fluorescence pour chaque sonde d'ADN et de déterminer la présence d'une délétion ou d'une duplication. Il s'agit d'une technique permettant donc une analyse pangénomique de haute ou très haute résolution en fonction des puces (par exemple, une puce de 4000 sondes donne une résolution d'environ 500 kb à 1 Mb, et une puce de 244 000 sondes aura une résolution de 20 kb). Mais cette technique reste encore coûteuse et longue à réaliser. Il est de plus nécessaire de vérifier la présence d'une délétion ou d'une duplication identifiée sur CGH-array par une autre méthode (hybridation fluorescente *in situ* (FISH), PCR quantitative). Enfin, des variations de nombre de copie de petites régions chromosomiques sont souvent retrouvées et il est parfois difficile de conclure entre un polymorphisme (variation neutre) et une délétion ou duplication pathogène. Une enquête familiale est alors souvent nécessaire pour conclure.

3. Stratégie diagnostique

Dans le cadre de la déficience mentale, en l'absence de diagnostic étiologique spécifique évoqué, le praticien va s'attacher à éliminer entre autre une anomalie chromosomique.

Le caryotype permet de détecter une anomalie chez 3 à 5 % [3] des patients atteints de déficience mentale. Il est peu coûteux, et a l'avantage de mettre en évidence des remaniements équilibrés (translocation ou inversion par exemple), non détectés par les autres techniques. Il s'agit donc d'un examen à réaliser en première intention, avant de se poser la question des examens plus résolutifs. La recherche d'un remaniement chromosomique intéressant les télomères (extrémités chromosomiques) par FISH, MLPA, ou QMPSF permet de détecter 5 % d'anomalies supplémentaires [4]. Enfin les analyses en CGH-array permettent d'identifier la cause de la déficience mentale chez près de 10 % des patients à caryotype normal [5].

Il n'est pas toujours évident de déterminer chez qui poursuivre la recherche d'une anomalie chromosomique, et quelles techniques utiliser. Le choix va s'orienter en fonction des coûts et des possibilités techniques locales, mais surtout sur des critères cliniques. En effet, un certain nombre de critères orientant vers une piste chromosomique ont été définis (antécédents familiaux de fausses couches, de déficience mentale, retard staturo-pondéral, dysmorphie, malformations associées), et justifieront de poursuivre les investigations chromosomiques [6]. Cependant, dans le cadre du bilan d'une déficience mentale, si le caryotype est normal, avant d'aller plus loin dans ces investigations souvent longues et coûteuses, il ne faut pas hésiter à demander l'avis d'un généticien. Celui-ci pourra en effet éventuellement identifier un diagnostic spécifique chez le

patient, et sinon, il aidera à orienter le bilan complémentaire à effectuer.

4. Conclusion

Les évolutions des techniques de génétique d'abord développées dans le cadre de la recherche, font désormais partie des outils diagnostiques utilisés dans le handicap. Il est maintenant important de savoir quand et comment les utiliser en raison de leur accès parfois difficile, leur coût souvent élevé et la difficulté d'interprétation de certains résultats.

Références

1. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:125-32.
2. Nagamani SC, Erez A, Eng C, et al. Interstitial deletion of 6q25.2-q25.3: a novel microdeletion syndrome associated with microcephaly, developmental delay, dysmorphic features and hearing loss. *Eur J Hum Genet* 2008. Nov 26 (Epub ahead of print).
3. Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet* 2008;124:1-17.
4. Rooms L, Reyniers E, Kooy RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Hum Mutat* 2005;25:513-24.
5. Koolen DA, Pfundt R, de Leeuw N, et al. Genomic microarrays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. *Hum Mutat* 2008. Dec 9 (Epub ahead of print).
6. de Vries BB, White SM, Knight SJ, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001;38:145-50.



L'approche sociale du handicap

Social approach to handicap

J. Haddad

Département de Pédiatrie, CHU Hôpital St-Georges, Beyrouth, BP 166378 Liban

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Handicap, Famille, Société

1. La problématique du handicap

De nos jours, il est difficile de concevoir la présence d'une personne porteuse d'handicap dans un foyer sans imaginer l'immense problématique qui y gravite et de nature à perturber toute harmonie sociale. Aux aléas du handicap s'ajoute la lourdeur de l'environnement socio-économique. L'étude exhaustive de ce dernier volet démontre que la majorité des familles des enfants atteints sont issues d'un milieu défavorable. Aussi, l'approche sociale du handicap doit prendre en considération la personne et son entourage. Elle vise essentiellement l'intégration et l'adaptation dans la société, le but ultime serait d'en faire une ressource et non point un fardeau et que la différence ne soit plus un handicap dans des situations quotidiennes que tout un chacun doit vivre normalement.

Il nous paraît essentiel avant d'aborder le cœur du sujet, de broser dans la mesure du possible les différentes situations engendrées par ce désavantage. Il est aussi pertinent de les détailler en prenant en considération leur évolution dans le temps dès l'apparition de l'infirmité jusqu'à l'âge adulte, leurs impacts sur le sujet porteur, la famille mais en particulier la fratrie et surtout l'entourage.

Nous rapportons ici l'expérience et le vécu du service social d'un institut socio-médico-pédagogique, le SESOBEL-Liban, sur une population de 1700 familles et environ 2200 enfants qui ont côtoyé l'établissement durant 25 ans. Certes, les résultats rapportés ci-dessous restent biaisés par le contexte socio-économique mais la nature humaine et les mécanismes de défense et les réactions d'acclimatation sont universels.

Le souci majeur auquel sont confrontés les travailleurs sociaux reste la dignité et les moyens de la restaurer.

L'handicap est vécu comme une circonstance défavorisante rendant l'être humain « incomplet, déficient voire anormal ». Au sentiment d'exclusion sociale souvent ressenti, s'ajoute le découragement parce qu'un détail pour nous devient un montage infranchissable pour eux. C'est à cette situation qu'il faudrait faire face avec volonté et fermeté. Tout d'abord le vocabulaire devrait être rectifié. D'usage courant, le terme « personne handicapée »

confère au sujet une connotation péjorative mettant en exergue l'handicap plutôt que la personne. Or, il est question d'un être humain à part entière que rien ne différencie de l'autre hormis une incapacité. Le centre de notre intérêt reste donc la personne et non point l'handicap. Il conviendrait donc de proposer une autre terminologie : sujet porteur, atteint, souffrant d'handicap ou en situation d'handicap.

Quelles sont les raisons qui rendent la dignité vulnérable et de surcroît la famille instable et déséquilibrée ? La revue de l'échantillon familial évoqué ci-dessus nous permet d'avancer les motifs suivants : l'image déformée du handicap dans la société, source de pitié, de refus, de négligence et de mépris, la désorientation complète de la famille et l'incapacité de cette dernière à gérer ce problème ainsi que le manque de programme de soutien et de services appropriés. Nous y reviendrons un peu plus tard lorsqu'on abordera les étapes et les moyens du travail social.

D'autres facteurs contribuent également à l'effritement de la cellule familiale, en particulier :

- l'incompréhension du handicap, sa nature et son retentissement sur l'enfant, la famille et l'environnement ;
- la question du sort jeté sur la personne et le sentiment de culpabilité des parents et surtout la mère ;
- les réactions inappropriées (refus, surprotection, isolement, négligence, système éducatif déficitaire) ;
- la non-implication de la fratrie et de l'entourage ;
- la mauvaise gestion du problème du handicap et de sa prise en charge ;
- le statut socio-économique.

En somme, le handicap impose une nouvelle réalité des faits et suppose un changement de mode de vie et des priorités sans que la famille n'y soit préparée. Dans un désarroi total, désorientée et perdue, elle a recours à des moyens souvent inappropriés. En conséquence, l'isolement et l'éloignement de toute vie sociale, la peur d'amplifier les difficultés ou la crainte des réactions de l'entourage la laisse envahir par un sentiment de culpabilité. Dans sa souffrance et son refus de la réalité, la famille fuit inlassablement à la recherche de solutions médicales miraculeuses, adopte une stratégie de surprotection de retombées néfastes sur l'enfant, inhibant toute initiative de ce dernier. Tout à l'opposé, parfois on assiste à un rejet complet et un refus de fournir les soins nécessaires et parfois

* Auteur correspondant.

e-mail : johaddad@inco.com.lb

même vitaux, conduisant à l'éloignement et au placement dans un établissement.

Pendant et quelle que soit la situation, l'avenir de ces enfants constitue la préoccupation essentielle. Elle nécessite une mure réflexion dont le dessein demeure la dignité de l'Homme.

Il est également important de relever le vécu des frères et sœurs face à la situation d'anxiété et de perturbation des parents : retards scolaires, introversion, sentiment de honte vis-à-vis des camarades et inhibition des loisirs ou des sorties. Submergée par une responsabilité précoce souvent imposée par la situation familiale, la fratrie se voit contrainte à un emploi du temps surchargé, limitant toute possibilité de développement ou d'épanouissement.

Tous les éléments rapportés ci-dessus constituent les requis essentiels du travail social. L'objectif serait de rétablir l'équilibre au sein de la famille, recréer une assise solide afin d'aborder les problèmes avec plus d'objectivité et de sécurité, de déterminer le rôle de chacun tout en lui permettant de s'exprimer et de mener une vie sereine. L'intervention sociale œuvre également à assurer une place réelle de l'enfant porteur d'handicap au sein de sa famille et à inciter cette dernière à s'intégrer dans la société et à lutter pour les droits de son enfant.

2. Les étapes de l'intervention sociale

Les besoins de l'enfant en situation d'handicap étant reliés à la nature de ce dernier, (physique, mental, troubles envahissants du développement, poly-handicap...) et au degré de l'atteinte (légère, moyenne, profonde), le facteur âge devient l'élément de base de la stratégie du soutien socio-familial. Aussi, ces étapes évoluent de l'annonce du handicap, à l'enfance, à l'adolescence, et à la préparation de l'avenir. Elles s'articulent toutes autour de la famille et de son entourage.

2.1. L'annonce du handicap

Elle constitue l'événement le plus douloureux qu'affronte la cellule familiale. Il peut être assimilé à celui de la perte subite d'une personne chère. Dépassée ou non, cette étape cruciale influence directement l'équilibre et les relations inter familiales.

2.2. L'enfance

L'enfant est avant tout un enfant, et les parents sont d'abord des parents. C'est dans cet esprit que cette étape est abordée et où l'action tente à découvrir le milieu familial, à déterminer ses points forts et ses points faibles vis-à-vis de l'enfant et de sa dynamique, et à définir les problèmes et les difficultés qui jalonnent l'évolution de l'enfant et son épanouissement. L'analyse du statut familial aide donc à l'élaboration d'un plan d'action global dont la finalité serait :

- de classer les problèmes et les besoins de l'enfant selon un ordre de priorité ;
- de définir le contenu du « projet de vie » de l'enfant, construit conjointement avec les parents, tout en définissant son cadre général et les étapes de son application ;
- d'assurer le soutien, le support et la guidance aux parents afin de leur permettre d'apprécier l'impact positif du plan de réhabilitation sur leur enfant et leur milieu.

Le travail avec la fratrie ici nous paraît fondamental pour assurer la cohésion et l'intégration des frères et sœurs dans la prise en charge du handicap. Toute carence dans cette approche pourrait conduire à une situation irréparable dans le futur. La fratrie constitue à notre sens l'assise de la préparation de l'avenir.

2.3. L'adolescence

C'est une période à multiples facettes et difficultés. Elle est caractérisée par les défis et les affrontements, car le jeune, même porteur d'handicap, passe par une crise qui risque de le déstabiliser à défaut d'un accompagnement approprié. Une éducation soutenue par des rencontres avec des spécialistes en pédagogie et en psychologie permettrait de fournir aux parents tous les conseils nécessaires les aidant à bien entourer leur jeune adolescent. Par ailleurs c'est l'étape où l'orientation professionnelle, surtout pour les jeunes atteints de handicap léger ou moyen, doit être minutieusement préparée. L'handicap profond bénéficiera de programmes de soins et de maternage tout en veillant à la qualité de vie, de dignité et de joie. Enfin, c'est la période où le jeune assure son épanouissement social et son intégration. Il ne tolère guère d'être considéré comme un enfant au moment où les parents se font vieux.

Le travail social doit s'atteler à :

- aider la famille à réaliser que son enfant grandit, qu'il devient un adolescent à qui il faut assurer en plus des soins et de la protection, un développement harmonieux de la personnalité et une confiance en soi. En somme, le traiter comme tout autre adolescent ;
- s'attaquer à restaurer un équilibre relationnel entre les membres de la famille, surtout entre les frères et sœurs, qui, généralement, sont d'un âge proche de celui du jeune porteur. Il faut absolument que chaque membre puisse mener sa vie et s'épanouir sans pour autant léser celle des autres ;
- encourager et faciliter la participation du jeune à des activités sociales qui l'intéressent, l'aider à sortir en société, à être un membre actif confiant de ses capacités et de son potentiel, même s'ils sont limités ;
- consolider l'orientation professionnelle garante de l'insertion sociale ;
- pousser le jeune à faire sa propre analyse des faits, à prendre les décisions qui lui conviennent et les assumer. Ce n'est plus une personne qui reçoit des soins, il lui revient de décider des questions relevant de son avenir et de son destin ;
- discuter des sujets qui intéressent tout adolescent : les relations, l'autre sexe, les amitiés, la mort, des questions existentielles..., la projection dans l'avenir... et bien d'autres, ceci en assurant un climat approprié pour l'expression et en organisant des rencontres avec des spécialistes ;
- l'encourager à faire l'expérience de l'amitié, tout en veillant sur l'ambiance qui pourrait aider à développer ce genre de relations.

2.4. La préparation de l'avenir

Après l'adolescence, il devient essentiel de présager l'avenir, le pré requis étant déjà préparé dès l'enfance. Il s'agit des questions légales : héritage, tutelle... ou d'ordre financier et social. L'acquisition d'un métier et/ou l'intégration dans un cadre de travail assure au jeune une bonne intégration sociale et professionnelle adaptée à ses désirs et ses capacités. C'est un grand chantier qui doit prendre en compte l'espérance de vie de l'enfant, le type du handicap, le patrimoine familial et les exigences de l'enfant devenu adulte.

3. Les outils du travail social

3.1. Les interventions auprès des familles

La relation avec la famille n'est pas une chose simple et elle ne s'impose pas. Nous distinguons ainsi trois types d'interventions.

3.1.1. Les interventions individuelles

Elles ont pour but d'explorer la situation familiale, de mettre en place le plan d'action social, de suivre son évolution et d'ajuster sa trajectoire. Ces interventions doivent en outre parer à des situations aiguës mettant en péril la dynamique familiale et le projet de vie.

3.1.2. Les interventions de groupe

Elles ont pour objectifs d'éclaircir des problématiques liées au handicap et d'amener les parents à adhérer aux valeurs de l'Homme. Les sujets traités sont nombreux et l'on peut citer par exemple la crise de l'annonce, la compréhension du handicap, son acceptation, le partenariat, le plan du projet de vie, le plan de réhabilitation, la sensibilisation de la fratrie, le problème des ressources financières, les obstacles environnementaux de l'intégration sociale de l'enfant, le projet professionnel et les ébauches d'avenir. Bien d'autres sujets peuvent être évoqués à la demande des parents ou devant toute problématique qui surgit.

3.1.3. Les interventions auprès de la fratrie

Les frères et les sœurs sont répartis en groupe selon le critère d'âge. Cependant, un axiome doit guider cette approche, celui de ne jamais laisser la déficience prendre toute la place. Aussi et surtout un programme culturel et de loisirs est établi pour chaque groupe en réponse à leurs besoins et centres d'intérêt. Parallèlement, des groupes de discussions sont prévus pour traiter de tout ce qui concerne le handicap. Les activités de loisirs aident au développement de la personnalité des frères et des sœurs et à leur épanouissement dans l'environnement. Cependant, il est important d'encourager la fratrie au volontariat auprès des personnes tiers atteintes de handicap, d'organiser des colonies de vacances et des sorties de groupe avec leurs propres amis. L'élargissement de l'entourage du sujet porteur ne peut être que

bénéfique pour son avenir et son accompagnement. Au-delà des parents et de la fratrie, pourrait se trouver désormais une grande famille englobant proches et amis. Ce mouvement doit être initié tôt dans une perspective bien identifiée : une famille autour de la famille.

3.2. Les interventions auprès de l'environnement

L'intégration à laquelle aspire toute personne porteuse d'handicap est dans la majorité des sociétés ratée à un ou plusieurs niveaux malgré les innombrables lois calquées d'un pays à l'autre. Qu'il s'agisse d'intégration scolaire ou dans l'emploi, à domicile ou dans les transports et dans les loisirs, toute cette dynamique nous semble compromise. Où en sommes-nous aujourd'hui du handicap et de la citoyenneté ? Avons-nous atteint le degré où la société doit s'adapter aux exigences et besoins de l'être en question ? Les différents acteurs sont appelés à intervenir dans cette optique (État, collectivités locales, associations, caisse d'assurance maladies, etc.) pour asseoir et faire valoir les droits de nos concitoyens en difficulté. Tous les efforts doivent donc être déployés pour maintenir la personne dans son milieu de vie ordinaire, auprès de sa famille, à son domicile. Ceci ne va pas à l'encontre des institutions qui constituent à notre avis un complément à cette action dans les différents domaines éducatifs, relationnels, médicaux et sociaux surtout en ce qui concerne les handicaps lourds, dont les porteurs ont beaucoup de difficultés à se faire entendre.

4. Conclusion

L'action auprès de l'environnement s'inscrit donc dans une perspective de socialisation du handicap. Elle touche toutes les couches sociales, qu'il s'agisse de groupes professionnels ou institutionnels du secteur public ou privé. Le travail doit débuter dans les établissements scolaires et essaimer à travers la société.



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Varicelle, Observatoire

Surveillance des varicelles de l'enfant hospitalisées en France : 2003-2007

Paediatric hospitalizations for varicella in France: 2003-2007

A. Lécuyer^{1,2}, C. Levy^{1,2}, J. Gaudelus², F. de La Rocque^{1,2*}, B. Soubeyrand³, E. Caulin³, E. Grimprel², les pédiatres de l'Observatoire national des varicelles hospitalisées²

¹Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France

²Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie (GPIP) de la Société Française de pédiatrie (SFP), France

³Laboratoire Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France

La varicelle est une maladie infantile quasi-obligatoire, longtemps considérée comme bénigne. Cependant des complications sont possibles, parfois sévères voire létales [1].

Les États-Unis ont débuté en 1995 la vaccination généralisée chez l'enfant de plus d'un an et ont vu chuter la morbidité et la mortalité liées à cette maladie [2, 3]. En France, deux vaccins ont été autorisés fin 2003 et font l'objet d'une recommandation ciblée sur certaines populations à risque dont les sujets de plus de 12 ans sans antécédent de varicelle [4].

C'est dans ce contexte que le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie (SFP) a créé, avec l'Association Clinique Thérapeutique et Infantile du Val de Marne (ACTIV), l'Observatoire national des varicelles hospitalisées. Son objectif est de préciser l'importance des hospitalisations pour varicelle en France. En apportant des informations anamnestiques, cliniques et bactériologiques, il complète les données des autres réseaux de surveillance [5].

1. Patients et méthodes

Deux cents services de pédiatrie en France déclarent à l'Observatoire toutes leurs hospitalisations pour varicelle avec ou sans complication ou événement relié à cette maladie. Les cliniciens sont contactés régulièrement afin de compléter éventuellement leurs déclarations. Pour chaque patient, un formulaire est rempli et faxé à ACTIV qui traite les données. Les informations recueillies sont démographiques, anamnestiques et cliniques. Les facteurs de risque retenus de varicelle compliquée sont ceux décrits dans le Red Book de l'*American Academy of Pediatrics* [6] : immunodépression congénitale, acquise ou liée à un traitement. L'évolution étudiée est à court terme. Le diagnostic de varicelle, qui est uniquement clinique, est fait par le pédiatre clinicien. Les varicelles nosocomiales et celles concomitantes d'un événement intercurrent ayant motivé l'hospitalisation sont exclues de l'observatoire.

* Auteur correspondant.
 e-mail : activ@activfrance.fr

2. Statistiques

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels Statview II software (Abacus Concepts) et Stata 8 (Stata Corporation). Les tests ont été réalisés d'une façon bilatérale avec un niveau de significativité établi par $p < 0,005$. Les intervalles de confiance (IC 95 %) ont été effectués avec des odds ratio par la méthode de Mittinen. Le test du chi2 avec la correction de Yates ou le test exact de Fischer a été utilisé.

3. Résultats

De mars 2003 à juin 2007, 2675 cas de varicelles hospitalisées ont été déclarés par 175 services. Une hospitalisation en réanimation ou soins intensifs a été nécessaire pour 1,8 % des enfants. Le sex ratio (garçon/fille) était de 1,3. L'âge médian était de 2 ans (moyenne $2,3 \pm 2,2$ ans, extrêmes 1 jour-17 ans). Les nourrissons de moins d'un an représentaient la tranche d'âge la plus importante (28,1 %) et 7,1 % avaient plus de 6 ans. La répartition saisonnière des cas montre un pic de fréquence au printemps chaque année.

La durée médiane d'hospitalisation a été de 4 jours (moyenne $4,8 \pm 3,7$ jours, extrêmes 1-60 jours).

Les facteurs de risque reconnus de varicelle grave ont été retrouvés dans 8,7 % des cas (immunodépression congénitale, acquise ou liée à un traitement) et des facteurs de risque potentiels dans 28,7 % des cas : prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 12,6 %, application de poudre sur les boutons 2,9 %, eczéma 9,1 %, pathologie sous-jacente 7,4 % (une ou plusieurs par enfant).

La varicelle a été considérée comme grave dans 19,3 % des cas, extensive dans 12 % et hémorragique dans 1 % des cas. Le nombre de lésions cutanées dépassait 50 dans 63 % des cas. La fièvre était présente chez 67 % des enfants. Elle a été considérée comme élevée dans 36,9 %, prolongée (> 3 jours) dans 15,6 % des cas et en rechute (après un premier pic au début de la maladie) dans 5,1 % des cas. Une convulsion hyperthermique était présente dans 7,3 % des cas. L'origine de la contamination est connue pour 53,5 % des enfants et le plus souvent familiale (64,8 %).

Chez les enfants de cette série, l'hospitalisation a été le plus souvent motivée par la présence d'une ou plusieurs complications (76,4 %) (Tableau I).

Tableau I

Complications et autres motifs d'hospitalisation n = 2044

Complications identifiées	N (%)†
Surinfections*	1 308 (48,9)
<i>Infection de la peau et des tissus mous</i>	961 (35,9)
Dermo-hypodermite	561 (21)
Abcès	177 (6,6)
Impétigo	133 (5)
Lésion gangréneuse	93 (3,5)
Syndrome de la peau ébouillantée	64 (2,4)
Fasciite nécrosante	18 (0,7)
Autres localisations	320 (12)
Pneumopathie bactérienne	77 (2,9)
Bactériémie	51 (1,9)
Arthrite	34 (1,3)
Autres infections	19 (0,7)
Choc	17 (0,6)
Pleurésie	15 (0,6)
Ostéomyélite	10 (0,4)
Méningite bactérienne	3 (0,1)
Purpura fulminans	1 (0,03)
Complications neurologiques	204 (7,6)
Cérébellite	125 (4,7)
Encéphalite	42 (1,6)
Autres complications neurologiques	28 (1)
Méningite aseptique	18 (0,7)
Neuropathie périphérique	9 (0,3)
Complication vasculaire cérébrale	3 (0,1)
Syndrome de Reye	1 (0,03)
Complications pulmonaires	87 (3,3)
Pneumopathie varicelleuse	72 (2,7)
SDRA	15 (0,6)
Complications hématologiques	49 (1,8)
Purpura thrombopénique	30 (1,1)
Autre complication hématologique	7 (0,3)
CIVD	8 (0,3)
Syndrome hémorragique	6 (0,2)
Thrombopénie	2 (0,1)
Thrombose vasculaire	1 (0,03)
Autres complications	
Convulsion fébrile	194 (7,3)
ORL (angine, OMA ou mastoïdite)	88 (3,3)
Cytolyse hépatique	40 (1,5)
Bronchite ou bronchiolite	34 (1,3)
SIADH	3 (0,1)
Hépatite fulminante	2 (0,1)
Autres motifs d'hospitalisation	
Fièvre	1 792 (67)
Sévérité de l'infection	516 (19,3)
Problème digestif	307 (11,5)
Facteur de risque	232 (8,7)
Pathologie intercurrente	186 (7)
Social	125 (4,7)

*Supposée ou confirmée.

† Les motifs d'hospitalisation ne sont pas exclusifs. Le même patient peut apparaître dans plusieurs items, donc, les pourcentages peuvent dépasser 100 %.

Les surinfections ont été le type de complication le plus fréquent (48,9 %). Elles étaient principalement cutanées (35,9 %). Les autres surinfections (12 %) ont été principalement pulmonaires présumées bactériennes (2,9 %), bactériémies (1,9 %), suppurations ostéoarticulaires (1,6 %), choc (0,6 %). Une bactérie a été isolée dans 36,2 % des cas de surinfection. Les 2 germes principalement identifiés ont été le staphylocoque doré (60 %) et le streptocoque A (35 %), le streptocoque A étant le plus invasif. Ces complications infectieuses ont été observées avant tout chez l'enfant de moins de 5 ans.

Les complications neurologiques (hors convulsions hyperthermiques) ont été le deuxième type de complications par ordre de fréquence (7,6 %). Elles apparaissaient plus tard et représentaient les complications les plus fréquentes à partir de l'âge de 6 ans.

Les complications respiratoires ont été plus rares (3,3 %). Des complications hématologiques ont été rapportées dans 49 cas et des complications hépatiques dans 41 cas.

Les taux de surinfections et de surinfections cutanées étaient significativement plus élevés en cas de prise d'AINS ; respectivement : 74,5 % avec AINS vs 45,2 % sans AINS pour les surinfections (OR : 3,54 ; IC 95 % : 2,73-4,58 ; p = 0,0001) et 61,7 % avec AINS vs 32,2 % sans AINS pour les surinfections cutanées (OR : 3,39 ; IC 95 % : 2,7-4,3 ; p < 0,0001). En juillet 2004, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a recommandé de ne plus utiliser d'AINS au cours de la varicelle [9]. Avant la recommandation (1268 cas rapportés en 16 mois), 19,9 % des patients avaient pris des AINS ; le taux de surinfection était de 51,5 %. Après la recommandation (1407 cas rapportés en 34 mois), 6 % avaient reçu des AINS (p < 0,0001) et le taux de surinfection était de 46,6 % (p = 0,01). Les taux de surinfection cutanée avaient également diminué de 38,4 % à 33,7 % (p = 0,01) entre les deux périodes alors que celui des autres types de surinfection était resté stable : 12,5 % à 11,4 % (p = 0,4).

L'évolution a été favorable dans 97,5 % des cas. On a noté 57 cas de séquelles, essentiellement des cicatrices ainsi que 12 décès. Sept décès ont été en rapport avec un choc infectieux ou toxique dont 2 sur un terrain immunodéprimé.

4. Discussion

L'observatoire national des varicelles hospitalisées de l'enfant est un outil de surveillance clinique des hospitalisations pédiatriques pour varicelle en France. Il a réuni plus de 2500 cas en 4 ans, ce qui montre l'intérêt des pédiatres pour cette pathologie. Le bon fonctionnement de ce réseau de 200 services de pédiatrie en France repose sur la motivation et la disponibilité des cliniciens qui y participent. De nombreux travaux sont issus de cette étude : articles, communications dans des congrès nationaux et internationaux, thèse. Les résultats sont transmis aux médecins qui le souhaitent par voie électronique afin qu'ils puissent, à leur tour, communiquer les résultats autour d'eux.

En termes d'effectifs, cette étude est la plus importante concernant les varicelles hospitalisées de l'enfant en Europe. Cependant, l'exhaustivité n'est pas complète et se situe aux alentours de 32 % par rapport aux données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) [5]. De plus, l'observatoire ne dispose pas de données sur les complications tardives et les services de néonatalogie sont probablement sous représentés.

Le principal motif d'hospitalisation dans l'observatoire est la présence de complications. Ce sont en grande majorité des

surinfections, principalement cutanées comme l'ont montré d'autres auteurs [7]. Elles surviennent la plupart du temps chez de jeunes enfants sans facteur de risque reconnu (immunodépression). Le deuxième type de complications est neurologique et intéresse l'enfant plus grand. Le grand nombre d'hospitalisations dans l'observatoire ainsi que les 12 décès enregistrés relativisent le caractère bénin de cette maladie.

En 2002, à la suite d'un signalement par le GPIP d'une augmentation des cas graves de varicelles hospitalisées, l'Institut national de Veille Sanitaire a mis en place une étude cas-témoins. Cette étude multicentrique, menée avec le GPIP, étudie les facteurs de risque de surinfections cutanées en milieu hospitalier [8]. Le but était de confirmer le rôle de l'application de traitements locaux dans les surinfections cutanées. Les résultats ont été publiés en 2008 et le rôle néfaste de l'application de poudres sur les lésions cutanées de varicelle a pu être démontré. En ce qui concerne les AINS, ils sont associés à la survenue de surinfections cutanées sans que le lien de causalité puisse être démontré, ce qui va dans le même sens que les résultats de l'observatoire. Il semble cependant justifié de respecter la recommandation de l'AFSSAPS de 2004 [9]. L'observatoire se poursuit encore actuellement avec de nouvelles perspectives pour les années à venir.

Références

1. Grimprel E, Levy C, de La Rocque F, et al. Paediatric varicella hospitalisations in France: A nationwide survey. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:546-9.
2. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-11.
3. NGuyen QH, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450-8.
4. Calendrier vaccinal 2008 – Avis du Haut Conseil de la Santé Publique. *BEH* 2008, 22 avril 2008 n° 16-17.
5. Bonmarin I, Ndiaye B, Seringe E, et al. Epidémiologie de la varicelle en France. *BEH* 2005;8:30-2.
6. Pickering L, Baker C, Mc Millan J, et al. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering L, Baker C, Mc Millan J, Long S, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27 ed: American Academy of Pediatrics, 2006: p 711-25.
7. Peterson CL, Mascola L, Chao SM, et al. Children hospitalized for varicella: a prevaccine review. *J Pediatr* 1996;129:529-36.
8. <http://www.invs.sante.fr/publications/2008/varicelle/index.html> consulté le 22/01/09.
9. AFSSAPS, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle. Lettre aux prescripteurs, 15 juillet 2004.

REPRODUCTION INTERDITE

Hospitalisation pour varicelle avant 3 mois en France

Hospitalization for varicella before 3 months of age in France

A. Lécuyer^{1,2}, C. Levy^{1,2}, J. Gaudelus², B. Soubeyrand³, E. Caulin³, E. Grimprel², les pédiatres de l'Observatoire national des varicelles hospitalisées²

¹ Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France

² Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie (GPIP) de la Société Française de pédiatrie (SFP), ³ Laboratoire Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Varicelle, Observatoire, Nourrisson

La varicelle est une maladie virale très contagieuse et considérée comme bénigne touchant principalement le jeune enfant. Une surmortalité a cependant été décrite chez l'enfant de moins d'un an [1]. Elle concerne en réalité essentiellement les enfants âgés de quelques mois plutôt que les nouveau-nés, suggérant un rôle protecteur des anticorps maternels transmis pendant la grossesse. S'il est classiquement admis que ces anticorps persistent environ 6 mois après la naissance [2], certains auteurs ont montré un délai plus court limité à 3-4 mois [3]. La prise en charge des jeunes nourrissons atteints de varicelle ne fait pas l'objet de recommandations précises en dehors de quelques cas particuliers bien définis. Des immunoglobulines spécifiques doivent être administrées dès la naissance aux nouveau-nés dont la mère a présenté une éruption varicelleuse entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement et à certains prématurés [4] dans les 36 heures suivant leur exposition au virus. Il n'existe par contre pas de recommandation de traitement de type curatif (antiviral ou immunoglobulines) pour la varicelle non compliquée du nourrisson et de l'enfant.

L'objectif de ce travail est, à partir d'un observatoire prospectif, de décrire les motifs d'hospitalisation, les complications et la prise en charge des nourrissons de moins de 3 mois hospitalisés en France pour varicelle.

1. Patients et Méthodes

En 2003, le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie (SFP) et l'Association clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne (ACTIV) ont mis en place l'Observatoire des varicelles hospitalisées de l'enfant. Cet observatoire prospectif a pour but d'évaluer le poids de cette pathologie et de décrire les complications motivant une hospitalisation en France.

Les 200 services de pédiatrie ayant accepté de participer à cette étude déclarent chaque hospitalisation pour varicelle avec possible complication ou événement relié à la maladie. Les données démographiques, anamnestiques, les facteurs de risque de complication

(immunodépression congénitale, acquise ou liée à un traitement [4], les complications immédiates et l'évolution à très court terme sont précisés sur le questionnaire faxé à ACTIV. Le diagnostic de varicelle, purement clinique, est établi par le pédiatre. Les varicelles nosocomiales et celles concomitantes d'un événement intercurrent ayant motivé l'hospitalisation sont exclues de l'observatoire. La base de données de l'observatoire comporte 2675 cas de varicelles hospitalisées entre mars 2003 et juin 2007, déclarés par 175 centres répartis sur tout le territoire. Ce travail ne concerne que les 112 patients âgés de moins de 3 mois.

2. Résultats

L'âge médian des 112 enfants était de 1 mois (moyenne 1,1, extrêmes 1 jour – 2 mois) et 42,9 % (n = 48) étaient âgés de moins d'un mois. Le sex ratio était de 1,3 (M/F). La durée médiane d'hospitalisation a été de 4 jours (moyenne 5,7, de 2 à 60 jours). L'origine de la contamination est connue pour 82,5 % des enfants sur les 103 cas renseignés. Elle est quasiment toujours familiale (94,1 %). Rarement, le contagage a eu lieu en collectivité (2,4 %) ou chez la nourrice (1,2 %). Aucun facteur de risque de varicelle compliquée n'a été noté.

La répartition saisonnière montre un pic au printemps amorcé dès l'hiver, les inclusions ont été moins nombreuses en automne.

Le nombre de lésions cutanées était le plus souvent inférieur à 50 (82,2 %) et ne dépassait le chiffre de 500 que dans 2 cas.

Le principal motif d'hospitalisation a été le jeune âge (44,6 %) suivi dans plus d'un quart des cas de la présence d'une ou plusieurs complications (28,6 %). Les motifs d'hospitalisation par tranche d'âge sont décrits dans la figure 1. Avant 1 mois, les complications ont été quasiment absentes et les nouveau-nés ont été hospitalisés avant tout en raison de leur âge. À partir d'un mois le taux de complication dépassait 40 % alors que l'âge est devenu un motif d'hospitalisation inférieur à 10 %.

Parmi les 32 patients ayant eu une complication, la moitié présentait une surinfection, le plus souvent cutanée. Les complications digestives représentaient un quart des cas, suivies des complications neurologiques (15,6 %) et hépatiques (9,4 %).

L'évolution a toujours été favorable pour les 107 cas renseignés, aucun décès n'a été décrit dans cette série.

* Auteur correspondant.
e-mail : activ@activfrance.fr

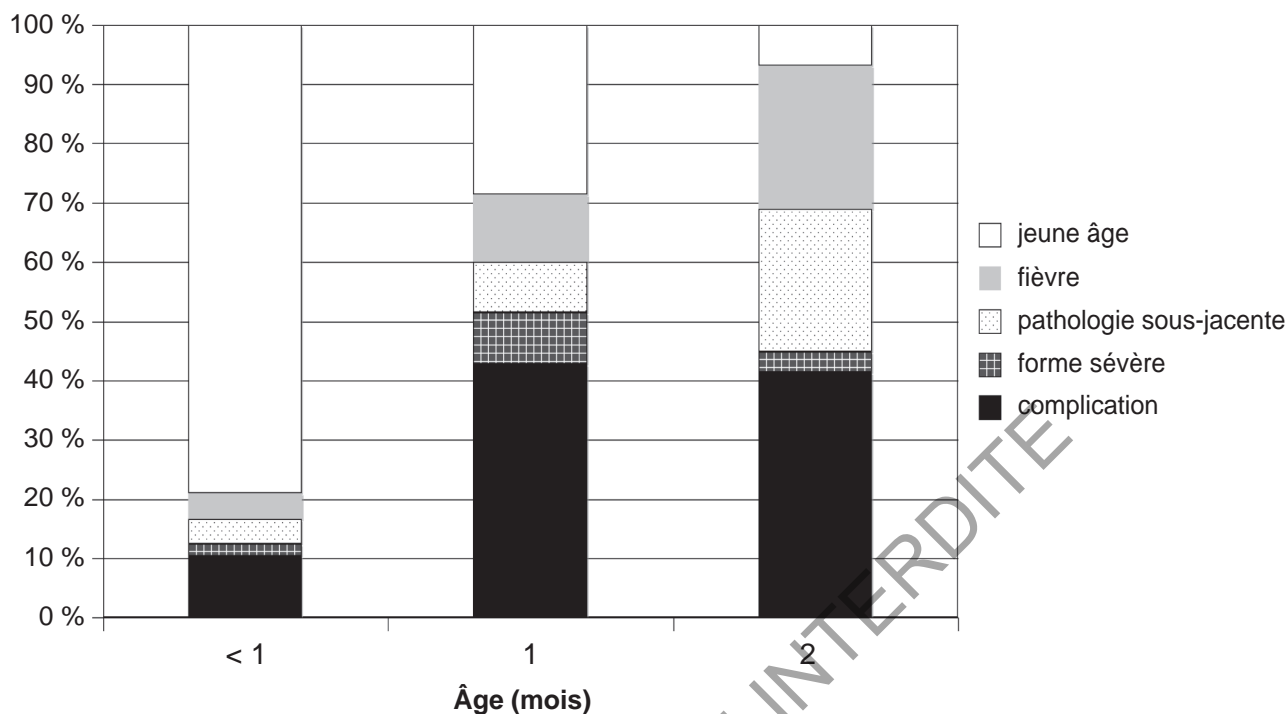


Figure 1. Motifs d'hospitalisation selon l'âge (n = 112).

3. Discussion

Cette étude est l'une des plus importantes, en termes d'effectif, concernant les jeunes nourrissons hospitalisés pour varicelle en Europe et dans cette tranche d'âge. Cependant des limites doivent être soulignées comme la sous-représentation des services de néonatalogie et la restriction aux patients hospitalisés pour une varicelle évolutive excluant a priori ceux qui seront hospitalisés pour des complications tardives.

Ce travail montre cependant le caractère peu sévère de la maladie chez les patients hospitalisés pour varicelle avant l'âge de 3 mois. En effet, ils ne présentent que peu de complications en comparaison avec des enfants plus âgés [5] et aucun patient n'est décédé. Ces jeunes nourrissons sont vraisemblablement protégés par les anticorps d'origine maternelle [6] qui persistent au moins jusqu'à l'âge de 3 mois. Ils sont le plus souvent hospitalisés en raison de leur jeune âge, ce qui, en dehors de complication peut apparaître a posteriori comme non justifié. Des recommandations apparaissent dès lors nécessaires pour la prise en charge des jeunes nourrissons atteints de varicelle.

Références

1. Preblud SR, Bregman DJ, Vernon LL. Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:503-7.
2. Gershon AA, Raker R, Steinberg S. Antibody to Varicella-Zoster virus in parturient women and their offspring during the first year of life. *Pediatrics* 1976;58:692-6.
3. Piquier D, Gagneur A, Balu L. Prevalence of anti-Varicella-Zoster virus antibodies in French infants below 15 months of age. *Clin Vaccine Immunol*. 2009 Jan 28. [Epub ahead of print].
4. Pickering L, Baker C, Mc Millan J, et al. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering L, Baker C, Mc Millan J, Long S, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27 ed: American Academy of Pediatrics, 2006, p711-25.
5. Grimpel E, Levy C, de La Rocque F, et al. Paediatric varicella hospitalisations in France: a nationwide survey. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:546-9.
6. Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F, et al. Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:41-4.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Varicelle, Surinfections bactériennes

Bactériologie des surinfections de la varicelle et conséquences thérapeutiques

Bacterial superinfections of varicella

J. Raymond^{1*}, F. Moulin²

¹Bactériologie, Université René-Descartes, Hôpital Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 19, France
²Pédiatrie, Université René-Descartes, Hôpital Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 19, France

La varicelle est une maladie bénigne et les complications sont décrites classiquement chez l'immunodéprimé chez qui elles surviennent plus particulièrement. Toutefois, des complications sévères peuvent aussi survenir chez l'enfant en bonne santé (7/1000 cas de varicelle).

Une étude de Mallet et al. [1] montre une proportion élevée (> 75 %) d'enfants antérieurement sains hospitalisés pour une complication liée à la varicelle : 21 % des complications étaient des infections cutanées et des tissus mous et 6 % des pneumopathies bactériennes. Les complications survenaient dans 75 % des cas chez les enfants de moins de 5 ans. Ces auteurs rapportent dans une revue de la littérature une fréquence de 21 % à 47 % de surinfections bactériennes selon les études.

Cameron et al. [2] et Koturoglu et al. [3] confirment l'importance des infections bactériennes dans les complications de la varicelle (46 % des varicelles) et la place des infections cutanées (11 à 16 %). Une récente étude française conduite par le GPIP rapporte un pourcentage de surinfections bactériennes de 50 % représentées principalement par les infections de la peau et des tissus mous (36 %). Les surinfections cutanées sont les complications les plus fréquentes chez les enfants de moins de 5 ans représentant 82 % des cas [4]. Les principaux facteurs de risque de surinfection sont l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (OR = 2,65), une fièvre prolongée (OR = 2,25), un âge entre 1 an et 5 ans (OR = 2,25) [4].

Les deux pathogènes les plus fréquemment isolés sont *Staphylococcus aureus* et streptocoque du groupe A (SGA). Ils représentent 96 % des bactéries isolées dans les surinfections cutanées, 85 % dans les arthrites et ostéomyélites, 54 % dans les pneumonies et 84 % dans les bactériémies [4, 5]. Les autres pathogènes sont principalement représentés par *Streptococcus pneumoniae*. *S. aureus* et SGA étant les bactéries les plus fréquemment en cause, les traitements antibiotiques probabilistes doivent prendre en compte les taux de résistance de ces deux espèces bactériennes.

1. Données bactériologiques

Si aucune souche de streptocoque du groupe A (SGA) ne présente de résistance aux β -lactamines (pénicillines et céphalosporines), à l'inverse, la résistance aux macrolides est croissante et dépasse le taux de 25 % [6]. La majorité des souches résistantes le sont par modification de la cible, méthylation de l'ARN ribosomal 23 S codé par le gène *ermB*, concernant alors tous les macrolides, la clindamycine et la streptogramine B (la pristinamycine devient alors seulement bactériostatique). Seul un quart des souches résistantes le sont par un mécanisme d'efflux (*mefA*) ne touchant que les macrolides à 14 et 15 carbones, soit l'érythromycine et l'azithromycine. Compte tenu de ce taux de résistance, les macrolides, longtemps considérés comme un traitement de choix des infections cutanées, notamment en cas d'allergie aux pénicillines, ne peuvent plus être utilisés en première intention en l'absence d'antibiogramme.

Concernant le staphylocoque doré, l'émergence de souches communautaires résistantes à la méthicilline (SARM) est devenue un réel problème dans plusieurs pays, principalement les États-Unis où la prévalence de ces souches dans les infections cutanées de l'enfant dépasse 70 % avec prédominance d'un clone. Ces SARM communautaires se distinguent des souches hospitalières par une sensibilité aux autres antibiotiques (une résistance associée est toutefois rapportée pour la tétracycline, l'érythromycine et pour l'acide fusidique) et la présence de facteurs de virulence comme la leucocidine de Pantone et Valentine. Ils sont plus souvent retrouvés chez le jeune enfant ne présentant aucun facteur de risque et plus particulièrement dans les infections cutanées. En France, l'incidence de ces souches communautaires est actuellement faible de l'ordre de 6 %, mais le risque d'une augmentation rapide reste possible. Si la situation actuelle ne justifie pas de prendre en compte le risque de SARM lors du traitement probabiliste d'une infection cutanée, elle doit cependant inciter à une surveillance bactériologique accrue et donc à la pratique plus fréquente de prélèvements cutanés.

* Auteur correspondant.
e-mail : j.raymond@svp.aphp.fr

2. Surinfections cutanées peu sévères

Les surinfections cutanées peuvent aller de la simple surinfection des vésicules de varicelle aux formes sévères de dermo-hypodermite nécrosante en passant par les dermo-hypodermes aiguës. Elles sont alors à traiter comme toutes les infections de la peau et des tissus mous.

2.1. Traitement local

Les lésions purulentes localisées relèvent d'un traitement local seul. La première étape du traitement repose sur le lavage à l'eau et au savon. Celui-ci permet de réduire la population bactérienne et d'éliminer les cellules mortes, les croûtes et toutes les matières organiques susceptibles de gêner l'action des anti-infectieux locaux. Par contre les antiseptiques locaux n'ont jamais été évalués dans le traitement des infections cutanées.

Une antibiothérapie exclusivement locale est recommandée. Deux molécules peuvent actuellement être prescrites, la mupirocine (Mupiderm[®]) pommade dermique et l'acide fusidique (Fucidine[®]). En l'absence de documentation bactériologique, l'utilisation de la mupirocine est préférable du fait d'une activité supérieure sur le streptocoque du groupe A.

Dans les autres formes, présence de plus de 10 lésions actives ou extension rapide, une antibiothérapie par voie générale à visée anti-staphylococcique et anti-streptococcique est nécessaire en plus des soins d'hygiène.

S'il n'a jamais été prouvé que le traitement, qu'il soit local ou général, prévienne la survenue de glomérulonéphrite post-streptococcique, il permet cependant de limiter la diffusion de ces souches néphrogéniques dans la communauté.

2.2. Traitement par voie générale

Du fait du taux de résistance non négligeable aux macrolides des SGA, et en l'absence d'allergie, le choix se porte en première intention sur une β -lactamine.

En l'absence d'études cliniques randomisées évaluables [7], le choix de la molécule repose sur les critères pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD). Parmi ces molécules, celles qui ont les meilleurs critères PK/PD sont vis-à-vis du SGA l'amoxicilline et vis-à-vis de *S. aureus* l'association amoxicilline-acide clavulanique. Pour un traitement probabiliste l'amoxicilline-acide clavulanique sera la molécule de choix.

Les pénicillines M par voie orale (Bristopen[®]) n'ont pas leur place en raison de critères PK/PD très insuffisants (temps au-dessus de la courbe < 30 %) alors qu'elles gardent tout leur intérêt par voie parentérale (temps au-dessus de la courbe > 80 %).

2.3. Cas particuliers

En cas d'allergie aux pénicillines la solution alternative la meilleure, compte tenu de la résistance du SGA aux macrolides, est une céphalosporine de 1^{re} génération. La probabilité d'une allergie croisée de la pénicilline avec les céphalosporines est exceptionnelle. Seul le Cefaperos[®] a l'AMM dans cette indication.

L'utilisation d'un macrolide nécessite en théorie, compte tenu des taux de résistance, que la lésion soit documentée sur le plan bactériologique. Les traitements alternatifs utilisant des β -lactamines se discuteront en fonction de l'antibiogramme. Les macrolides sont la solution alternative de choix quand la souche de SGA ou de *S. aureus* y est sensible. Seules la josamycine (Josacine[®]) et la roxithromycine (Rulid[®]) ont l'AMM dans cette indication.

En présence de SGA résistants aux macrolides, la pristinamycine (pyostacine[®]) peut être utilisée. Cette molécule présente une bonne activité sur les SGA et les *S. aureus* (dont les SARM). Elle reste active *in vitro* sur les SGA résistantes aux macrolides possédant le gène *ermB* mais n'est plus bactéricide. Son usage est également limité par l'absence de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques évaluables, son spectre inutilement large et sa forme comprimé qui en restreint théoriquement l'usage à l'enfant de plus de 6 ans.

En présence de SARM communautaires, le choix d'une antibiothérapie n'est pas univoque [8]. La clindamycine, le triméthoprime-sulfaméthoxazole et les tétracyclines ont été proposés chez l'adulte, bien que leur efficacité dans les infections à SARM n'ait pas fait l'objet d'une réelle évaluation notamment au cours d'essais cliniques comparatifs. D'autre part, ni le triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim[®]) ni les tétracyclines ne sont recommandés en cas de traitement empirique du fait de la résistance des SGA à ces molécules. Concernant la clindamycine, 10 à 20 % des souches de SARM présentent une résistance inductible (diagnostiquée au vu de l'antibiogramme).

La rifampicine est active sur les souches de SARM communautaires, elle présente de plus des critères PK/PD favorables mais ne doit pas être utilisée en monothérapie du fait du risque de sélection de mutant résistant durant le traitement.

Le linézolide (Zyvoxid[®]) est un agent de la famille des oxazolidinones. Son spectre d'activité inclut les SARM et les SGA. Cette molécule présente des critères PK/PD favorables et son efficacité clinique sur les infections cutanées et celles des tissus mous a été évaluée au cours d'études multicentriques [9]. Ses principaux inconvénients, outre son coût élevé, sont une toxicité hématologique et neurologique lors des traitements prolongés et le risque de mutation des souches de *S. aureus*, devant faire réserver son usage aux infections sévères. Contrairement aux États-Unis, cette molécule n'a pas d'AMM en France en pédiatrie.

3. Surinfections cutanées sévères et autres infections invasives

3.1. Dermo-hypodermite bactérienne

Il s'agit d'une infection cutanée classiquement due au SGA et plus rarement à *S. aureus*. Les hémocultures sont généralement stériles. Le traitement chez l'enfant est le plus souvent commencé par voie parentérale. Les β -lactamines demeurent le traitement de référence en raison de la résistance croissante des streptocoques aux macrolides. En l'absence de documentation bactériologique, la molécule de choix reste l'amoxicilline-acide clavulanique, afin d'être actif sur les SGA mais aussi sur *S. aureus*. La voie intraveineuse est maintenue jusqu'à régression des signes généraux. Un relais par voie orale par la même molécule est alors envisageable. La durée du traitement est de 10 à 20 j selon l'évolution locale. Dans tous les cas, elle est poursuivie au moins 3 jours après la disparition des signes locaux.

Les traitements antibiotiques locaux n'ont pas de justification, de même que sont proscrits les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

3.2. Syndrome toxinique et dermo-hypodermite bactérienne nécrosante

La dermo-hypodermite bactérienne nécrosante intéresse initialement le plan du fascia superficiel entraînant des thromboses

vasculaires locales et une inflammation intense de l'hypoderme. La nécrose cutanée est secondaire pouvant retarder le diagnostic. Le tableau clinique est marqué par une fièvre élevée, une douleur intense contrastant au début avec l'absence ou la discrétion des signes locaux, un syndrome toxinique (hypotension, tachycardie, diarrhée, douleurs diffuses, érythrodermie) et la rapidité d'évolution des symptômes. Vont apparaître secondairement en cas de fasciite des bulles d'abord claires puis nécrotiques et hémorragiques, dans lesquelles le SGA peut être isolé. Le pronostic dépend de la capacité du clinicien à reconnaître les lésions et l'état septique, la rapidité de mise en route de l'antibiothérapie et, en cas de lésion nécrosante de la précocité de l'intervention chirurgicale.

Le traitement initial comprend, en plus de la prise en charge symptomatique (traitement du choc, débridement chirurgical en cas de nécrose), une antibiothérapie active sur le SGA et le *S. aureus* et ayant une activité « anti-toxinique ». L'association d'une β -lactamine (amoxicilline-acide clavulanique à 100 mg/kg/j) et de la clindamycine (Dalacine® 40 mg/kg/j en 3 à 4 perfusions) répond à ces critères.

En cas de souches résistantes aux macrolides, la rifampicine à la posologie de 30 mg/kg/j en 3 injections, présente une solution alternative acceptable. Le linezolid reste réservé à l'adulte.

3.3. Epidermolyse staphylococcique (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome)

Des souches de *S. aureus* productrices de toxines érythrogènes sont à l'origine de cette pathologie. La présentation clinique de la maladie va de l'existence de quelques bulles localisées à l'épidermolyse généralisée. Dans la forme localisée ou modérée, un traitement oral par l'association amoxicilline-acide clavulanique (80 mg/kg/j en 3 prises) associé aux soins locaux est suffisant.

Dans les cas présentant des manifestations toxiques associées (tachycardie, hypotension, pâleur) le traitement repose sur l'administration parentérale d'une β -lactamine à visée antistaphylococcique telle que la cloxacilline (Orbénine® : 100 mg/kg/j en 3 injections) ou amoxicilline-acide clavulanique (100 mg/kg/j en 3 injections) associée à une molécule inhibant la synthèse protéique (clindamycine 30 mg/kg/j en 3 injections) jusqu'à disparition des signes généraux, généralement les 48 premières heures. La prise en charge repose de plus sur une réanimation hydro-électrolytique et des soins locaux de type brûlés dans les formes étendues. Le relais par voie orale est pris par l'association amoxicilline-acide clavulanique.

3.4. Cas des infections sévères à SARM communautaires prouvées

L'utilisation de la vancomycine est recommandée [10]. Cependant la bactéricidie est plus lente à obtenir qu'avec les β -lactamines. En cas d'infections graves, il est préconisé d'utiliser la vancomycine en perfusion continue en essayant d'obtenir un taux résiduel d'au moins 4 à 8 fois la CMI, soit en cas de souche résistante des taux aux alentours de 30 mg/l.

3.5. Infections invasives

En l'absence de documentation bactériologique, l'association β -lactamine-clindamycine peut être conseillée pour les bactériémies en raison de la possibilité d'un choc toxinique. Pour les

pleuro-pneumopathies la stratégie recommandée est céfotaxime à la dose de 100 mg/kg/j \pm rifampicine ou clindamycine [11]. Pour les infections ostéo-articulaires, les recommandations établies par le « Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique » sont actuellement la référence [12].

4. Conclusion

L'antibiothérapie probabiliste est basée sur la forte prédominance de *S. aureus* et SGA dans les surinfections bactériennes de la varicelle. Si un traitement par voie générale est nécessaire, l'augmentation de la résistance aux macrolides des SGA incite à privilégier les β -lactamines. Les critères pharmacodynamiques et pharmacocinétiques doivent faire abandonner les pénicillines M dans les traitements oraux. En cas d'infection sévère associée à des signes toxiques, il convient d'ajouter la clindamycine en raison de son action sur les synthèses protéiques permettant en particulier de diminuer la synthèse des toxines.

Références

- Mallet E, Maître M, Delalande-Dutheil L, et al. Evaluation des complications de la varicelle à partir d'une enquête hospitalière rétrospective menée dans un service de pédiatrie pendant 16 ans en France. Arch Pédiatr 2004;11:1145-51.
- Cameron JC, Allan G, Johnston F, et al. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. Arch Dis Child 2007;92:1062-6.
- Koturoglu G, Kurugöl Z, Cetin N, et al. Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey. Pediatr Int 2005;47:296-9.
- Grimprel E, Levy C, de La Roque F, et al., Paediatricians Working Group. Paediatric varicella hospitalizations in France: a nationwide survey. Clin Microbiol Infect 2007;13:546-9.
- Ziebold C, von Kries R, Lang R, et al. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. Pediatrics 2001;108:E79.
- Bingen E, Bidet P, Mihaila-Amrouche L, et al. Emergence of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in French children. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3559-62.
- Jacobs MR, Jones RN, Giordano PA. Oral beta-lactams applied to uncomplicated infections of skin and skin structure. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;57:55S-65S.
- Daum R. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N Engl J Med 2007;357:380-90.
- Kaplan SL, Afghani B, Lopez P, et al. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children. Pediatr Infect Dis J 2003;22:5178-85.
- Lee MC, Rios AM, Aten MF, et al. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Pediatr Infect Dis J 2004;23:123-7.
- Gaudelus J, Dubos F, Dommergues MA, et al., Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie. Antibiothérapie des pleuropneumopathies de l'enfant : Quelles leçons tirer des études cliniques et propositions thérapeutiques ? Arch Pédiatr 2008;15:584-92.
- Grimprel E, Lorrot M, Haas H, et al. Infections ostéoarticulaires : propositions thérapeutiques du groupe de Pédiatrie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie. Arch Pédiatr 2008;15:574-82.



Varicelle : faut-il modifier la politique vaccinale ?

Varicella: do we have to change vaccine recommendations?

J. Gaudelus

Service de pédiatrie, hôpital Jean-Verdier, 93140 Bondy, Université Paris XIII, France

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Varicelle, Zona, Vaccination

La varicelle est une maladie virale très contagieuse, pratiquement « obligatoire » avec un pic se situant dans l'enfance. Si dans l'immense majorité des cas la varicelle est bénigne, elle peut être à l'origine de complications parfois graves, voire mortelles. Ces complications sont d'autant plus fréquentes que la varicelle survient à un âge avancé. Nous disposons de vaccins bien tolérés et efficaces. Aux États-Unis où la vaccination est recommandée pour tous les enfants à partir de l'âge de 13 mois, on a démontré une diminution de la morbidité et de la mortalité dues à la varicelle. En France, les recommandations de la vaccination sont beaucoup plus restrictives : vaccination des adolescents de plus de 12 ans, des femmes en âge de procréer qui n'ont pas fait la varicelle, vaccination après exposition pour les adultes n'ayant pas fait la varicelle, vaccination des sujets non immuns de l'entourage d'un immunodéprimé, vaccination des professionnels de santé et des professionnels de la petite enfance dont la sérologie est négative. À la lumière des données récentes, faut-il revoir nos recommandations ?

1. L'incidence de la varicelle et de ses complications

Plusieurs sources permettent d'estimer l'incidence de la varicelle [1, 2].

1.1. Le réseau Sentinelles

Coordonné par l'unité U707 de l'Inserm, le réseau sentinelles recueille et analyse depuis 1990 des données épidémiologiques sur la varicelle, issues de l'activité de plusieurs centaines de médecins généralistes (mais pas de pédiatres) répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain. Sont recueillis le sexe, l'âge, la notion de contagion et les complications. Depuis la fin de 1990 jusqu'en 2004, le nombre de cas annuel est estimé entre 553 000 et 751 000 soit entre 75 % et 100 % d'une cohorte de naissance. L'âge médian est de 4 ans. Cinquante-neuf pour cent des cas de varicelle surviennent avant 5 ans et 89 % des cas avant 10 ans. Les complications sont présentes dans 4 % des cas. Il s'agit avant tout de surinfections cutanées suivies de surinfections respiratoires (23 %) et des complications ORL (24 %). Les varicelles compliquées sont deux fois plus fréquentes chez les enfants de 15 ans et plus que chez les patients plus jeunes (6 % versus 3 % ; $p = 0,08$). En 2007, 1775 cas ont été déclarés au réseau sentinelle ; le taux d'incidence annuelle

est estimé à 1268 cas pour 100 000 habitants ; le nombre de cas estimé était de 778 000, le sex ratio M/F de 1,2 ; l'âge médian était de 3 ans ; les moins de 10 ans représentaient 88,5 % des cas.

1.2. Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Ce programme, généralisé depuis 1997, a pour objectif d'évaluer des coûts des unités dispensant des soins de médecine, chirurgie ou obstétrique. Pour le séjour de chaque patient, le PMSI donne un diagnostic principal et un ou des diagnostics associés.

En moyenne, 3500 hospitalisations sont liées à des degrés divers à la varicelle chaque année. Quatre-vingt-cinq pour cent concernent des sujets âgés de moins de 16 ans. Le sex ratio M/F est de 1,3. La moyenne d'âge est de 11 ans et la médiane de 3 ans. La majorité (73 %) des patients hospitalisés a moins de 3 ans. Le nombre global d'hospitalisations n'augmente pas depuis 1997. Comparativement aux années 1997 à 1999 et 2001, le nombre de complications est légèrement plus élevé en 2002. Les complications les plus fréquentes varient avec l'âge des enfants. Il s'agit de complications cutanées chez les enfants de moins de 1 an (65 %, $n = 311$) et chez ceux âgés de 1 à 4 ans (60 %, $n = 241$), de complications neurologiques chez les enfants âgés de 5 à 14 ans (55 %, $n = 241$) et de complications pulmonaires au-delà de 14 ans (68 %, $n = 838$).

1.3. Le CapiDC de l'Inserm

Il élabore annuellement la statistique nationale des causes médicales de décès, à partir des informations recueillies sur les certificats de décès. Le nombre de décès varie entre 12 et 31 par an avec une moyenne et une médiane à 18. Le sex ratio M/F est de 1,2. La majorité des décès (61 % $n = 246$) survient chez les sujets de 15 ans ou plus. Seuls 34 % ($n = 139$) des décédés ont moins de 10 ans.

1.4. D'autres données dont disponibles

Les données de l'observatoire national des varicelles de l'enfant hospitalisées en France créé en 2003 par le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie (SFP) en collaboration avec l'Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne (ACTIV) font l'objet d'un article individualisé.

Enfin Floret et al. [3] dans une étude prospective faite en médecine libérale et comportant 1152 patients dont 94 % étaient âgés de moins de 13 ans ont retrouvé un taux de complications de 7,8 % dont 9,9 % chez les adolescents et les adultes. Les complications

* Auteur correspondant.
e-mail : Joel.gaudelus@jvr.aphp.fr

bactériennes étaient au premier rang. Six enfants âgés de moins de 13 ans ont été hospitalisés.

Les résultats de ces différentes enquêtes confirment que la varicelle est une maladie très fréquente en France et que dans l'immense majorité des cas, elle est bénigne. Des complications surviennent cependant dans 4 à 8 % des cas en fonction des sources de données. Certaines d'entre elles peuvent être graves, voire mortelles. Chez l'enfant jeune (0-4 ans), les surinfections bactériennes sont les plus fréquentes, touchant le plus souvent la peau et les tissus mous. Les complications neurologiques se voient plus souvent chez l'enfant plus grand. La majorité des hospitalisations concerne les enfants mais la létalité est beaucoup plus faible que chez les adultes. Les complications touchent le plus souvent des enfants sains. La maladie est plus sévère chez l'adulte.

2. Les vaccins contre la varicelle [4]

Deux vaccins à virus vivants (Varivax[®] fabriqué par Sanofi-Pasteur-MSD et Varilrix[®] fabriqué par GlaxoSmithKline) sont disponibles. Ils sont tous les deux fabriqués à partir d'une souche atténuée, la souche Oka préparée au Japon où le vaccin est utilisé depuis 1974. Il existe peu de différence entre ces deux produits. L'AMM (autorisation de mise sur le marché) française a repris le schéma recommandé aux États-Unis jusqu'en 2007 à savoir : administration de 1 dose de 0,5 ml chez le nourrisson à partir de un an et chez l'enfant jusqu'à 12 ans. À partir de 13 ans, deux doses sont recommandées, espacées de 4 à 8 semaines. Un vaccin quadrivalent rougeole-rubéole-oreillons-varicelle, Proquad[®] (Sanofi-Pasteur-MSD) est commercialisé aux États-Unis dans sa forme congelée et a obtenu une AMM européenne dans sa forme réfrigérée.

2.1. Immunogénicité

Varivax[®] : une seule dose administrée à des nourrissons et des enfants de 12 mois à 12 ans permet d'obtenir après 4 à 6 semaines une séroconversion dans 98,3 % des cas. Une réponse lymphocytaire proliférative spécifique est observée chez plus de 95 % des sujets vaccinés.

Varilrix[®] : une séroconversion est obtenue après une dose chez plus de 98 % des enfants de 12 à 36 mois et 97 % des enfants de 5 à 7 ans. Chez les adultes et les adolescents \geq 13 ans, le taux de séroconversion est de 75 à 95 % après une première dose de Varivax[®] mais s'élève à 99 % après une seconde dose. Les anticorps persistent chez 97 % des sujets vaccinés jusqu'à 5 ans après l'administration de deux doses. Avec Varilrix[®] chez les adultes, 100 % présentent une séroconversion après la seconde dose et 96 % restent positifs un an plus tard.

Vaccin quadrivalent : une réponse comportant un taux d'anticorps varicelle corrélé à une protection à long terme n'a été obtenue que dans 88 % des cas ce qui a motivé un refus d'AMM à une dose par les instances européennes. L'administration d'une seconde dose 90 jours plus tard produit un effet rappel multipliant par 4 la moyenne géométrique des anticorps contre la varicelle. La réponse sur les autres valences est équivalente à celle obtenue par l'administration simultanée du vaccin trivalent RRO et de Varivax[®]. Un an plus tard, 96 % des sujets qui avaient séroconverti gardaient des taux d'AC protecteurs contre les différentes valences.

2.2. Tolérance

Globalement, on peut affirmer que ces vaccins sont bien tolérés. Les effets indésirables survenant dans les deux jours suivant l'injection sont avant tout locaux. Douleur au point d'injection,

œdème localisé, induration, rougeur se voient dans 10 à 20 % des cas, de la fièvre dans 15 à 30 % des cas.

Des éruptions varicelliformes (véritables varicelles vaccinales) peuvent se voir 5 à 26 jours après la vaccination. Elles peuvent apparaître autour du point d'injection ou être plus diffuses mais le nombre moyen d'éléments est de 5. Ces éruptions existent au maximum dans 5 % des cas.

2.3. Efficacité clinique

2.3.1. Essais cliniques

Le suivi pendant 9 ans des enfants immunisés avec une seule dose de Varivax[®] a révélé un taux moyen de 2,5 % de varicelle par an contre 14,8 % chez des témoins historiques. La majorité des varicelles observées chez les vaccinés comportait moins de 50 éléments. Après exposition à l'infection au sein du foyer familial : 8,8 à 16 % des enfants, selon le lot de vaccin reçu, ont présenté une varicelle le plus souvent bénigne, le taux d'attaque admis après exposition familiale étant estimé à 86,6 %. Le taux d'efficacité du vaccin est, d'après ces études de 81,3 à 88,5 %. Des résultats similaires ont été observés chez les adolescents et les adultes. Le vaccin Varilrix[®] a donné des résultats comparables : une dose de vaccin administré à des enfants de 10 à 30 mois suivis pendant 2 ans et demi procure une protection de 88 % contre la varicelle et de 100 % contre les formes sévères de la maladie.

2.3.2. Efficacité en post-exposition

Dans un foyer familial, les enfants vaccinés dans les 3 jours après un contact avec une varicelle ont été protégés dans 95,2 % contre toutes les formes de la maladie et 100 % contre les formes modérées à sévères. Une étude en double aveugle contre placebo a inclus des enfants soumis à un contact intrafamilial avec une varicelle. L'efficacité est de 100 % contre les formes modérées à sévères de la maladie, de 67 % contre les formes bénignes si la vaccination a lieu dans les 5 jours après le contagement. Elle est de 90 % si le vaccin a été administré dans les 3 jours.

2.4. Influence sur l'épidémiologie de la maladie

La vaccination contre la varicelle a été introduite aux États-Unis en 1995. La varicelle entre 1990 et 1994 représentait 4 millions de cas annuels (90 % chez des jeunes enfants), était à l'origine de 11 000 hospitalisations par an (60 % chez des jeunes enfants) et en moyenne de 105 décès annuels, 45 % concernant les jeunes enfants. Entre 1997 et 2000, dans 3 districts américains représentant une population de 1 241 375 personnes, parallèlement à l'augmentation de la couverture vaccinale, la réduction d'incidence s'échelonnait entre 76 et 86 %, elle portait sur toutes les tranches d'âge mais bénéficiait plus particulièrement à la tranche des 1-4 ans où elle représentait suivant les zones 87 à 91 %.

Globalement au niveau des États-Unis, entre la période prévacinale et les quatre premières années de la vaccination, le taux d'hospitalisation a baissé. De 105 décès par an en moyenne dans la période prévacinale, la mortalité par varicelle est tombée à 5 cas en 2001 et 6 en 2002.

2.5. Efficacité dans les collectivités d'enfants

Une étude conduite sur 5 années dans les crèches et garderies de Caroline du Nord chez des enfants vaccinés par Varivax[®] a montré, sur les 19 premiers mois de l'étude, une efficacité globale de 83 % et de 100 % pour les varicelles comportant plus de 50 lésions.

3. Les bases de la politique vaccinale française

Les données qui viennent d'être rappelées accréditent l'efficacité de ces vaccins et leur bonne tolérance. Des questions restent cependant posées. Elles concernent la durée de la protection, l'éventualité du déplacement de l'âge de la maladie, le problème du zona.

3.1. Durée de protection et schéma vaccinal

D'après les études d'efficacité, on peut s'attendre à ce que chaque année 3 à 4 % des vaccinés présentent une varicelle, ce risque s'élevant à 5-20 % pour les sujets soumis à un contage intrafamilial. Ces données sont obtenues en situation de circulation intense du virus sauvage et ne tiennent pas compte d'une possible perte progressive d'immunité, impossible à apprécier tant que la circulation du virus l'entretient par des rappels naturels.

Une enquête de suivi sur 8 ans [5] démontre un taux d'efficacité de 87 % dont 97 % la première année et 84 % pour la période de 2-8 ans. Le risque d'échec vaccinal est 2,6 fois plus élevé chez les enfants vaccinés depuis plus de 3 ans ce qui pose la question d'une seconde dose. Une étude récente montre que sur une période de 10 ans, le risque de présenter une varicelle malgré la vaccination est 3,3 fois plus élevé chez les sujets n'ayant reçu qu'une injection, comparativement à ceux qui ont reçu 2 doses. L'administration d'une seconde dose de vaccin antivarielleux, qu'elle soit précoce (3 mois après la première) ou tardive (4 à 6 ans plus tard) produit un double effet : d'une part un rattrapage des sujets n'ayant pas présenté de séroconversion à la première injection (presque 100 % des sujets ont des anticorps après la seconde dose), et d'autre part un véritable effet rappel (la moyenne géométrique du taux d'anticorps est multipliée par 10). Une seconde dose renforce par ailleurs l'immunité cellulaire, facteur très important pour une protection de longue durée [4].

L'évolution récente de l'épidémiologie de la varicelle aux États-Unis confirme les inquiétudes quant au schéma vaccinal adopté : depuis 2004, l'incidence de la varicelle a cessé de diminuer et même remonte dans les zones surveillées par le CDC. Enfin des épidémies ont été observées dans des écoles bénéficiant d'un taux de couverture vaccinale de 96 à 100 %.

3.2. Déplacement de l'âge de la maladie

L'expérience de la rougeole a montré qu'une couverture vaccinale insuffisante entraînait un déplacement de l'âge de la maladie, phénomène préoccupant quand on sait que le risque de complications de la varicelle est beaucoup plus élevé chez l'adolescent et l'adulte. Aux États-Unis, le déplacement de l'âge de la maladie est effectivement observé. Dans une région surveillée de Californie, le pic d'incidence de la varicelle est passé de 3-6 ans en 1995 à 9-11 ans en 2004 [6]. L'ACIP a recommandé en juin 2006 le passage à un schéma vaccinal à 2 doses. L'objectif des États-Unis est d'obtenir un taux de couverture vaccinale de 90 % en 2010. Les travaux de modélisation de l'impact de la vaccination généralisée du nourrisson contre la varicelle sont en faveur, pour des couvertures vaccinales inférieures à environ 80 %, de la survenue chez le grand enfant et l'adulte d'un nombre absolu de cas supérieur à celui observé en l'absence de vaccination. Dans une enquête effectuée en 2005, dans l'hypothèse où la vaccination contre la varicelle des nourrissons serait intégrée dans le calendrier vaccinal et avant toute campagne d'information et de communication, environ 70 % des médecins interrogés disent qu'ils la recommanderont

systématiquement, près de 20 % parfois et environ 10 % jamais [7]. Ces proportions sont en faveur d'une moindre adhésion à la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole pour laquelle ces proportions sont respectivement proches de 91 %, 5 % et 4 %. Par ailleurs, plus de 50 % des médecins pensent qu'au moins trois quarts des familles auxquelles ils recommanderont cette vaccination seront intéressées.

À partir de toutes ces données, il a été estimé qu'il était illusoire d'espérer un taux de couverture vaccinal suffisant.

3.3. Le problème du zona

Le virus vaccinal peut être à l'origine de zona mais d'après les données de la littérature, le risque est 4 à 5 fois moins élevé qu'après une infection par le virus sauvage. Il est clairement établi que les adultes vivant au contact d'enfants et fréquemment soumis à des contacts avec le virus sauvage de la varicelle ont un risque diminué de présenter un zona. Ces contacts entraînent des rappels naturels entretenant l'immunité contre le virus varicelle-zona et préviennent ainsi la survenue du zona. La vaccination universelle contre la varicelle, en réduisant la circulation du virus pourrait supprimer ces rappels et augmenter ainsi l'incidence du zona. Jusqu'à une période récente, la surveillance du zona aux États-Unis n'avait pas détecté d'augmentation d'incidence du zona dans aucune tranche d'âge. Une étude réalisée dans le Massachusetts montre qu'entre 1999 et 2003, l'incidence du zona est passée de 2,77 à 5,27 pour 10 000, soit une augmentation de 90 %, statistiquement significative dans les tranches d'âge 25-44 ans et pour les plus de 65 ans [8].

4. Conclusion

Les vaccins antivarielleux dont nous disposons sont des vaccins efficaces et bien tolérés. La crainte d'une couverture vaccinale insuffisante, inférieure à 90 %, et l'incertitude sur une augmentation du zona dans des tranches d'âge éventuellement plus jeunes ont déterminé le choix de ne pas vacciner tous les enfants à partir de 13 mois, de vacciner les adolescents et les femmes en âge de procréer n'ayant pas fait la varicelle en plus des indications existantes depuis 2004.

Références

1. <http://www.sentiweb.org/>
2. Bonmarin I, NDiaye B, Seringe E, et al. Epidémiologie de la varicelle en France. BEH 2005;8:29-32.
3. Floret D, Emery C, Fagnani F, et al. Varicella and its complications in France. J Antimicrob Agents 2004;24(suppl):S240.
4. Floret D. Vaccin antivarielleux. In: Gaudelus J. Vaccinologie, Progrès en pédiatrie, Doin Eds, 2008 ; pp195-207.
5. Vazquez M, Larussa PS, Gerhson AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. JAMA 2004;291:851-5.
6. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten-year follow-up of healthy children who recurred one or two infections of varicella vaccine. Pediatr Infect Dis J 2004;23:132-7.
7. Levy-Bruhl D, de La Rocque F, Bensoussan JL, et al. Enquête sur les perceptions des pédiatres et des généralistes français vis-à-vis de la vaccination contre la varicelle des nourrissons. Med & Enf 2007;2:101-6.
8. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioural Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella coverage 1998, 2003. BMC Public Health 2005;5:68.

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : *Listeria*, Grossesse, Placenta, Fœtus,
Infection

Traversée de la barrière placentaire par *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes crossing of the placental barrier

M. Lecuit^{1,2,3}

¹Groupe Microorganismes et barrières de l'hôte, Inserm avenir U604, Institut Pasteur, Paris, France

²Centre National de Référence et Centre collaborateur OMS *Listeria*, Institut Pasteur, Paris, France

³Université Paris Descartes, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France

L*isteria monocytogenes* (*Lm*) a la capacité de franchir les barrières intestinale, materno-fœtale et hémato-encéphalique et d'induire des gastroentérites, des infections fœtoplacentaires et des méningo-encéphalites. Ce microorganisme intracellulaire facultatif peut survivre et se multiplier dans les cellules phagocytaires, et également induire son internalisation dans les cellules non-phagocytaires, notamment les cellules épithéliales [1]. Deux protéines de *Lm* permettent son internalisation dans les cellules épithéliales en culture : l'internaline (InIA), ancrée à la surface de la bactérie, reconnaît l'E-cadhérine (Ecad), une protéine transmembranaire des cellules épithéliales. De même, InIB interagit avec les récepteurs Met et gC1qR et permet l'internalisation [1]. Les interactions d'InIA et InIB avec leurs récepteurs respectifs sont spécifiques d'espèce : InIA reconnaît la Ecad humaine et de cobaye mais pas la Ecad murine [2]. Inversement, InIB reconnaît le Met humain et murin, mais pas le Met de cobaye [3]. Dans un modèle murin transgénique exprimant la E-cadhérine humaine spécifiquement au niveau de la barrière intestinale, nous avons démontré qu'InIA joue un rôle critique dans la traversée de la barrière intestinale *in vivo*, alors qu'InIB ne joue pas de rôle à ce niveau [3, 4]. L'absence de modèle permissif de façon ubiquitaire aux voies InIA et InIB empêchait jusqu'à présent d'étudier le rôle de celles-ci lors de la listériose fœtoplacentaire et neuroméningée *in vivo*. Nous avons donc développé deux nouveaux modèles animaux permissifs aux voies InIA et InIB, afin d'étudier la contribution de ces facteurs de virulence aux traversées des barrières fœtoplacentaire et hémato-encéphalique *in vivo*.

Nous avons tout d'abord choisi de tester la permissivité de la gerbille pour les voies InIA et InIB, en nous fondant sur les premières descriptions de cas de listériose observées dans la nature, survenus dans le genre *Meriones* [5], ainsi que sur la place phylogénétique intermédiaire qu'elle occupe entre le cobaye et la souris. Nous avons tout d'abord pu mettre en évidence, à partir d'entérocytes primaires de gerbille, que les voies d'internalisation dépendantes d'InIA et InIB sont actives dans cette espèce, comme chez l'homme, et contrairement à ce qui est observé chez la souris ou le cobaye

[6]. Nous avons également confirmé qu'InIA, et non InIB, permet le passage de la barrière intestinale *in vivo*.

Nous avons ensuite démontré que ces deux voies étaient nécessaires au développement d'une listériose fœtoplacentaire, en suivant en temps réel l'invasion du placenta et du fœtus par des bactéries luminescentes après une infection par voie orale.

Afin d'étudier le rôle direct d'InIA et d'InIB dans la traversée de la barrière fœtoplacentaire, nous avons infecté des animaux gestants par voie intraveineuse et avons démontré que les produits de ces deux gènes sont nécessaires au franchissement de la barrière fœtoplacentaire [6].

Nous avons ensuite validé ces résultats par une approche génétique en générant une nouvelle lignée murine par knock-in (lignée E16P) : dans ce modèle, la substitution d'un acide glutamique en position 16 du premier domaine de la E-cadhérine murine par une proline (« humanisation ») permet la reconnaissance de la Ecad par son ligand InIA. Nous avons démontré que cette Ecad humanisée est bien reconnue et recrutée par InIA sur des cellules épithéliales intestinales primaires [6]. Nous avons ensuite démontré que cette interaction permet le franchissement de la barrière intestinale, mais aussi des barrières cœcale et colique. Enfin, nous avons pu formellement démontrer le rôle des voies InIA et InIB dans l'invasion du placenta et du fœtus. Ce résultat permet de résoudre un paradoxe soulevé lors d'expériences antérieures effectuées chez les souris sauvages et le cobaye. En effet, ni InIA ni InIB ne joue de rôle au niveau placentaire dans ces deux espèces, alors qu'InIB interagit avec son récepteur chez la souris, de même qu'InIA chez le cobaye [7, 8]. Les expériences menées chez la gerbille et les souris E16P permettent de démontrer que la présence des deux voies est absolument critique à la reconnaissance et à l'invasion du placenta et du fœtus *in vivo*. La substitution d'un seul acide aminé dans la lignée murine E16P permet donc non seulement l'interaction entre Ecad et InIA, mais aussi de démasquer un phénotype médié par la voie InIB.

Ces résultats identifient pour la première fois un mécanisme de reconnaissance spécifique du placenta par un pathogène permettant le franchissement de la barrière placentaire. Ces travaux ouvrent également la voie à de nouvelles stratégies d'adressage de molécules thérapeutiques au travers des barrières intestinale et placentaire.

* Auteur correspondant.
e-mail : mlecuit@pasteur.fr

Références

1. Cossart P, Pizarro-Cerda J, Lecuit M. Invasion of mammalian cells by *Listeria monocytogenes*: functional mimicry to subvert cellular functions. *Trends Cell Biol* 2003;13:23-31.
2. Lecuit M, Dramsi S, Gottardi C, et al. A single amino acid in E-cadherin responsible for host specificity towards the human pathogen *Listeria monocytogenes*. *Embo J* 1999;18:3956-63.
3. Khelef N, Lecuit M, Bierne H, et al. Species specificity of the *Listeria monocytogenes* InlB protein. *Cell Microbiol* 2006;8:457-70.
4. Lecuit M, Vandormael-Pournin S, Lefort J, et al. A transgenic model for listeriosis: role of internalin in crossing the intestinal barrier. *Science* 2001;292:1722-5.
5. Pirie JHH. A new disease of veld rodents. Tiger River Disease. *Publ S Afr Inst Med Res* 1927;3:163-86.
6. Disson O, Grayo S, Huillet E, et al. Conjugated action of two species-specific invasion proteins for fetoplacental listeriosis. *Nature* 2008;455:1114-8.
7. Bakardjiev AI, Stacy BA, Fisher SJ, et al. Listeriosis in the pregnant guinea pig: a model of vertical transmission. *Infect Immun* 2004;72:489-97.
8. Le Monnier A, Autret N, Join-Lambert OF, et al. ActA is required for crossing of the fetoplacental barrier by *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun* 2007;75:950-7.

REPRODUCTION INTERDITE

Susceptibilité génétique et infection chez l'enfant

Genetic susceptibility and infection in children

C. Picard^{1,2,3*}, A. Puel^{2,3}, S.-Y. Zhang^{2,3}, J. Bustamante^{2,3}, V. Sancho-Shimizu^{2,3},
L. Abel^{2,3}, J.-L. Casanova^{2,3,4}

¹Centre d'étude des déficits immunitaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP,
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

²Laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, INSERM U550,
Faculté de Médecine Necker, 156, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France

³Université Paris Descartes, Paris, France

⁴Unité d'Immunologie Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP,
149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Déficit immunitaire héréditaire,
Mycobactéries, *Streptococcus pneumoniae*,
Herpes simplex virus

L'identification depuis quelques années de plusieurs défauts génétiques responsables d'une prédisposition infectieuse spécifique à un type de pathogène a ouvert un nouveau champ d'exploration d'infections qui étaient jusqu'alors considérées comme idiopathiques et a permis une meilleure compréhension des mécanismes immunologiques impliqués dans le contrôle de ces infections. En effet, des enfants présentant ce nouveau type de déficit immunitaire héréditaire (DIH) ont été récemment identifiés. Ils souffrent d'infections sévères et/ou récurrentes à une famille de micro-organismes, par opposition aux enfants avec déficits immunitaires classiques qui eux présentent une susceptibilité infectieuse large. L'objectif de cet article est de faire le point sur trois syndromes de prédisposition génétique infectieuse : le syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes (défauts génétiques de l'axe IL-12/IL-23-Interféron- γ), la prédisposition aux infections bactériennes pyogènes (les déficits des voies de signalisation des Toll-like et Interleukin-1 récepteurs (TIRs)) et la prédisposition à l'encéphalite herpétique (déficits de TLR3 et de sa signalisation).

1. Prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes (les défauts génétiques de l'axe IL-12/23-IFN γ)

Ce syndrome de susceptibilité est génétiquement hétérogène, car des mutations ont été identifiées dans cinq gènes autosomaux et dans un gène localisé sur le chromosome X chez plus de 400 patients présentant cette susceptibilité : *IFNGR1*, *IFNGR2* (codant pour les sous-unités du récepteur de l'IFN- γ), *STAT1* (codant pour la molécule STAT-1), *IL12B* (codant pour la sous-unité p40 de l'IL-12 et l'IL-23), *IL12RB1* (codant pour la chaîne β_1 du récepteur de l'IL-12 et l'IL-23) et le gène *NEMO*, définissant treize maladies génétiques différentes [1]. Ces six gènes participent tous à l'im-

munité dépendante de l'IL-12 et induite par l'IFN- γ . Ce syndrome se caractérise par la survenue d'infections mycobactériennes peu virulentes causées soit par des mycobactéries environnementales ou par le bacille vaccinal de Calmette et Guérin (BCG). Il est à souligner que certains de ces enfants ont développé une tuberculose, permettant de soulever l'hypothèse qu'un certain nombre de cas de tuberculose pourraient avoir une origine génétique. La moitié des patients ont également présenté des infections ganglionnaires causées par des Salmonelles non-typhiques. La sévérité du phénotype clinique, du phénotype cellulaire et du phénotype histo-pathologique dépend du défaut génétique. Les défauts complets des récepteurs de l'IFN- γ (IFN- γ R1 ou IFN- γ R2) prédisposent à des infections mycobactériennes plus précoces et sévères que les défauts partiels de IFN- γ R1, IFN- γ R2 et STAT-1; et que les défauts complets IL-12R β 1 et IL-12p40. La description des ces défauts génétiques souligne le rôle primordial de l'axe IL-12/23-IFN γ dans l'immunité anti-mycobactérienne [1].

2. Prédispositions à développer des infections invasives à bactéries pyogènes (les déficits génétiques en IRAK-4 et en MyD88)

Les défauts génétiques autosomiques récessifs en IRAK4 et en MyD88 se compliquent d'infections bactériennes [1-3]. IRAK-4 est une kinase qui intervient dans la signalisation des Toll-like récepteurs (TLR : récepteurs de l'immunité innée reconnaissant des motifs conservés composant les microorganismes), de l'IL-1R et de l'IL-18R (récepteurs de cytokines pro-inflammatoires) (TIRs). MyD88 est une molécule adaptatrice qui intervient en amont d'IRAK-4 dans la signalisation des récepteurs TIRs. Tous les enfants avec un déficit en IRAK-4 ou en MyD88 ont présenté des infections bactériennes sévères et récurrentes (méningites, sepsis, abcès profond ou arthrites), et en particulier à *Streptococcus pneumoniae*. Ces infections ont la particularité d'être associées à un syndrome inflammatoire et un fébricule modérés au début de l'infection. Un tiers des patients sont décédés dans l'enfance d'une infection

* Auteur correspondant.
e-mail : capucine.picard@inserm.fr

invasive bactérienne, en particulier à *S. pneumoniae*. La gravité des infections diminue avec l'âge et aucun enfant n'a présenté d'infection invasive après l'adolescence. Les patients IRAK-4 et MyD88 déficients ont un phénotype cellulaire très similaire, avec un défaut de production des cytokines pro-inflammatoires via les voies de signalisations NF- κ B et MAPK en réponse aux agonistes TIRs, tandis que la production des IFN α , β et λ est normale en réponse aux ligands TLR3 et TLR4, expliquant probablement l'absence de susceptibilité aux infections virales retrouvée chez ces patients [1]. Ces défauts génétiques sont responsables d'un déficit des voies pro-inflammatoires et soulignent le rôle primordial des voies TIRs dans la défense anti-pneumococcique.

3. Prédisposition génétique aux encéphalites herpétiques (défauts génétiques de TLR3 et de la signalisation de TLR3)

TLR3 est un récepteur de l'immunité innée reconnaissant les ARN double brins et qui utilise des voies de signalisations indépendantes de MyD88 et d'IRAK-4 ; son rôle dans l'immunité virale a été récemment défini. L'encéphalite herpétique (HSE) est la cause la plus fréquente d'encéphalite virale aiguë sporadique dans le monde occidental. En 2006, le déficit autosomique récessif en UNC-93B a été identifié comme la première étiologie génétique d'HSE chez deux patients présentant des encéphalites récurrentes à HSV-1 [4]. UNC-93B est une protéine exprimée dans le réticulum endoplasmique qui a un rôle dans la signalisation des TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9. Les cellules UNC-93B déficientes ne produisent pas d'IFN- α , β , et λ lorsqu'elles sont stimulées par les ligands des TLR3, TLR7, TLR8, et TLR9. Les patients déficients en IRAK-4 et MyD88 ne répondent pas à TLR7, TLR8, et TLR9, mais ne souffrent pas de HSE, permettant de suggérer que la production d'IFN- α , β , et λ via TLR7, TLR8 et TLR9 n'est pas primordiale dans le contrôle de l'HSE. L'importance de la voie TLR3 dans la défense de l'hôte à HSV-1 dans le système nerveux central (SNC) a été soulignée par la découverte de la deuxième étiologie génétique d'HSE, le déficit autosomique dominant en TLR3 chez 2 patients ayant présenté un épisode d'HSE dans l'enfance [5]. Un mécanisme plausible de la pathogenèse HSE, sur la base de données *in vitro* en utilisant les

fibroblastes, incrimine la faible production IFN- α , β , et λ , molécules antivirales, par les cellules du SNC en réponse à l'infection primaire à HSV-1 ce qui conduit à l'augmentation de la réplication virale au niveau du SNC et à l'augmentation de la mort cellulaire.

4. Conclusion

La description des bases moléculaires de ces nouveaux DIH est utile dans la compréhension de la physiopathologie de ces infections pédiatriques, ainsi que dans la compréhension de la réponse immunitaire mise en jeu lors de ces infections [1]. La caractérisation de ces DIH est importante pour la prise en charge thérapeutique curative et prophylactique de ces enfants, ainsi que pour le conseil génétique. Devant des enfants présentant des infections sévères ou récurrentes causées par un même type d'agent pathogène, notamment des mycobactéries, des bactéries pyogènes, des virus ou tout autre agent infectieux, doit impérativement conduire à pousser les investigations immunologiques plus avant.

5. Remerciements

Nous tenons à remercier les enfants et les parents pour leur contribution et leur disponibilité. Nous remercions également l'ensemble du laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses pour sa collaboration dans l'identification de ces nouveaux défauts moléculaires.

Références

1. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol*, 2008;20:39-48.
2. Picard C., Puel A, Bonnet M, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science*, 2003. 299:2076-9.
3. von Bernuth H, Picard C, Kin Z, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science*, 2008;321:691-6.
4. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006;314:308-12.
5. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science*, 2007 317:1522-7.



La maltraitance « cachée » :
comment mieux la repérer ?

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Épidémiologie, Homicide,
Maltraitance

La maltraitance cachée : pour une meilleure connaissance épidémiologique

Hidden child abuse: towards a better epidemiological understanding

A. Tursz

Inserm U750/Cermes (Centre de recherche Médecine, Sciences, Santé et Société), Site CNRS,
7, rue Guy-Moquet, 94807 Villejuif cedex, France

En 2002, le « Rapport mondial sur la violence et la santé » de l'OMS [1] soulignait tout à la fois le nombre considérable de décès d'enfants de moins de 15 ans par homicide survenus dans le monde, la particulière vulnérabilité des très jeunes enfants, et le manque de données fiables. La France n'échappe pas à cette douloureuse règle statistique. Ainsi, en 1993, dernière année pour laquelle la police et la gendarmerie nationales ont produit des chiffres fiables d'« infanticides » (homicide au cours de la première année de la vie), ceux-ci représentaient 3,8 % de l'ensemble des homicides alors que les enfants de moins de 1 an ne constituaient que 1,2 % de la population française. Depuis plus de 15 ans, c'est avant l'âge de 1 an que le taux d'homicides est le plus élevé et, en 2006, il était de 2,3 p 100 000 versus 0,3 à 1,0 dans toutes les autres tranches d'âge [2].

En France, le problème des mauvais traitements à enfants est régulièrement évoqué par les dirigeants politiques comme prioritaire et, comme dans bien des pays, il est très fortement médiatisé, mais, derrière cet étalage de faits divers, ce traitement anecdotique d'un grave problème de société, les lacunes dans la connaissance scientifique sont immenses.

1. Pourquoi parler de « maltraitance cachée » en France ?

En décembre 2008, lors d'une conférence de presse organisée par le *Lancet* [3], les résultats d'études menées dans des pays « à haut revenu » ont été analysés avec comme conclusion que l'ensemble des mauvais traitements concernait 10 % des enfants (un dixième seulement étant reconnus).

En France, la fréquence de la maltraitance n'est pas vraiment connue, mais des calculs [4] faits à partir des données de l'ODAS (Observatoire de l'Action sociale décentralisée) et de l'Éducation nationale permettent des estimations : entre 1999 et 2002, 3 élèves pour 1000 étaient, chaque année scolaire, considérés comme en danger, et 1,3 p 1000 comme maltraités. Pour l'ODAS, les taux de signalement pour enfants en danger en 2006 variaient de 2,7 pour 1000 à 11,8 selon les départements, avec, au total, 19 000 signalements pour enfants âgés de moins de 18 ans et victimes de toutes

formes de maltraitance, contrastant avec les 27 000 cas d'enfants de moins de 15 ans victimes de mauvais traitements physiques ou sexuels selon l'Observatoire de la Délinquance (OND ; données de la police et la gendarmerie nationales). Pourquoi de telles différences avec des pays voisins ? Pourquoi aussi de telles discordances entre chiffres en France même ?

Par ailleurs la connaissance de la maltraitance envers les enfants en France ne peut que se détériorer dans la mesure où les signalements faits par les médecins de l'Éducation nationale ne font plus l'objet d'un recensement national accessible aux professionnels extérieurs.

L'analyse de 20 ans de statistiques de mortalité infantile (1980-1999) permet de faire des constats inquiétants : (i) taux très élevé de décès dits accidentels (par accidents non liés à la circulation) avant l'âge de 1 an, âge où l'enfant n'a que peu de capacités d'être acteur de son accident (taux presque double de celui observé chez les enfants de 1 à 4 ans, « âge de tous les dangers » notamment domestiques, et beaucoup plus élevé que celui des pays du Nord de l'Europe [5]) ; (ii) chiffres d'homicides toujours plus élevés dans les données de l'OND que dans les statistiques officielles de mortalité (CépiDc-Inserm [2]) ; (iii) pourcentages non négligeables chaque année de morts « de cause inconnue » (environ 5 %) et de décès relevant « de symptômes et états morbides mal définis » (15 %, 8 à 9 % étant imputables à la mort subite du nourrisson dont le diagnostic est le plus souvent posé sans autopsie [6]). On peut craindre que sous ces divers diagnostics se cachent des homicides, fait reconnu de longue date dans de nombreux pays développés. En France ce n'est que récemment qu'une étude de l'Inserm a démontré cette sous estimation des homicides et chiffré son ampleur [6, 7].

2. Peut-on proposer une estimation raisonnable de l'ampleur de la maltraitance ?

En 2000, l'unité 750 de l'Inserm a lancé une étude des « morts suspectes de nourrissons de moins de 1 an », visant à rechercher une éventuelle sous-estimation des homicides dans les données officielles de mortalité, à en mesurer l'importance et à identifier les causes médicales de décès concernées par les imprécisions de certification. Une enquête rétrospective, portant sur une période de 5 ans (1996-2000), a donc été menée auprès de 3 sources

* Auteur correspondant.
e-mail : tursz@vjf.cnrs.fr

d'information : les hôpitaux accueillant des nourrissons décédés, les parquets saisis pour une mort d'enfant de moins de 1 an, le CépiDc. Les données de ces 3 sources ont été ensuite recoupées entre elles (recouplement fait sur les dates de naissance et de décès, le sexe et le département de résidence). Les résultats concernent trois régions : la Bretagne, l'Île-de-France et le Nord-Pas-de-Calais [6, 7].

Les morts considérées par la justice comme suspectes d'être d'origine intentionnelle ou certainement violentes intentionnelles (MSV) ont été comparées à la catégorie « homicide » des statistiques du CépiDc (Tableau I). Que sont ces 80 MSV ? Elles regroupent 45 homicides volontaires (dont 27 néonaticides) et 35 cas de syndrome du bébé secoué (SBS). Peut-on assimiler ces morts à de la maltraitance ? La question ne se pose vraiment que pour le SBS, la question étant d'ailleurs plus celle de l'intentionnalité que de la maltraitance, car, quand on connaît la violence des secouements générateurs d'hématomes sous-duraux et d'hémorragies rétinienues, on peut difficilement, quels que soient les arguments présentés par les perpétrateurs, parler de « bientraitance ». Par ailleurs, plus de la moitié de ces enfants décédés de SBS avaient de lourds antécédents de maltraitance. L'analyse du tableau I montre d'emblée la sous-estimation des homicides dans les statistiques de mortalité : en effet, les 80 MSV des parquets contrastent avec les 27 cas d'homicides du CépiDc. Par ailleurs, le tiers des morts accidentelles et des morts traumatiques d'intention indéterminée et le quart des morts de cause inconnue du CépiDc sont des MSV pour les parquets. Enfin, les MSV des parquets sont réparties dans toutes les catégories de causes du CépiDc. Ainsi, 21 % d'entre elles ont été certifiées comme des morts de causes médicales naturelles et 16 % comme d'origine accidentelle.

On peut donc chiffrer la sous estimation des homicides avant 1 an, par région (Tableau II) et par département. Selon l'enquête, le nombre officiel d'homicides doit être multiplié par 2 (dans le Nord-Pas-de-Calais) à 3,6 fois (en Île-de-France). Dans cette dernière région, certains écarts sont considérables, et le facteur multiplicateur qu'il faudrait appliquer est de 7 dans le Val-de-Marne, 8,5 dans les Hauts-de-Seine, 10 en Seine-Saint-Denis, la

situation la plus discordante étant constatée à Paris (13 homicides retrouvés dans les dossiers de la justice, 1 au CépiDc pour la même période).

Si on extrapole ces estimations à l'ensemble des mauvais traitements, on est plus près de 1 % d'enfants maltraités que de 1 ‰. De plus, l'adoption d'une définition aussi large que celle du Lancet [3] (la maltraitance telle qu'appréhendée dans ces études étant plus voisine de notre notion de « danger » que des mauvais traitements à proprement parler), une fréquence de 10 % ne serait pas irréaliste en France non plus.

3. Quelles sont les causes de cette piètre qualité des chiffres sur la maltraitance ?

3.1. Les problèmes de recueil de données en routine

Le peu de concordance des chiffres présentés au tableau III s'explique notamment par des différences de zones géographiques couvertes, de tranches d'âge (les élèves des 1^{er} et 2nd degrés pour l'éducation nationale ; les mineurs de moins de 18 ans et les jeunes majeurs de 18 à 21 ans pour le SNATEM et l'ODAS ; les enfants de moins de 15 ans pour la police et la gendarmerie nationales quant aux mauvais traitements, les mineurs de moins de 18 ans pour les violences sexuelles), et de définitions de la maltraitance et du danger. La variabilité des unités de mesure est un problème central bien mis en évidence par l'Observatoire national de l'Enfance en danger dans son premier rapport annuel, en 2005 [8] et la plupart des sources de données « reflètent une activité et non l'étude d'une population ». L'unité d'observation est l'enfant pour l'Éducation nationale, la plainte pour la police et la gendarmerie, l'appel téléphonique pour le SNATEM, le signalement pour les Conseils généraux et l'ODAS ou encore la saisine faite au parquet ou au juge des enfants (tableaux de bord).

Les données dont disposent les professionnels de l'enfance sont donc d'une fiabilité limitée, du fait de doublons, de biais de sélection (socio-économiques notamment, les classes sociales les plus aisées échappant facilement au repérage dans un système dont une large part relève de l'Aide sociale à l'enfance), et de cas jamais repérés ni signalés.

Tableau I

Comparaison des données judiciaires et de celles du CépiDc pour la cause du décès (Enquête de l'Inserm U750)

Causes CépiDc (N = 247)	Causes de décès dans l'enquête judiciaire (N = 247)				
	MSN (63)	Mort naturelle (38)	Mort accidentelle (40)	MSV* (80)	Cause non déterminée (26)
MSN (63)	44	12	1	1	5
Cause « médicale naturelle » (44)	5	13	2	17	7
Traumatisme de cause indéterminée (9)	0	0	6	3	0
Accident (41)	4	1	20	13	3
Mort violente intentionnelle (27)	0	0	3	23	1
Cause inconnue (31)	9	9	5	7	1
Cas non retrouvés au CépiDc (32)	1	3	3	16	9

* MSV : morts considérées par la justice comme suspectes d'être d'origine intentionnelle ou certainement violente intentionnelle.

Tableau II
Taux moyen de mortalité infantile globale et par homicide pour les années 1996-2000. Comparaison des données judiciaires et de celles du CépiDc (enquête de l'Inserm U750)

Région	Nombre de naissances	Décès (toutes causes) (CépiDc)		Homicides (CépiDc)		MSV pour la justice	
		N	Taux (pour 100 000)	N	Taux (pour 100 000)	N	Taux (pour 100 000)
Bretagne	173 287	739	426,5	5	2,9	11	6,4
Île-de-France	832 582	4022	483,1	13	1,6	48	5,8
Nord-Pas-de-Calais	280 384	1396	497,9	10	3,6	21	7,5
France	3 718 759	16 931	455,3	85	2,3		

Tableau III
Enfants en danger et maltraités : nombre de cas recensés selon les sources d'information, en 2002 (année scolaire 2001-2002 pour la DESCO/Éducation nationale)

Sources d'information	Enfants en danger	Enfants maltraités
Éducation nationale		
Médecins	44 980	16 103
1 ^{er} degré	16 024	8 340
2 nd degré	28 956	7 763
ASS* (2 ^e degré)	14 947	6942
SNATEM		31 913
ODAS	86 000	18 500
Police et gendarmerie nationales		27 109

* ASS : assistant(e) de service social

3.2. Les causes de la sous-estimation

Elles sont multiples, concernent toutes les institutions productrices de données et on insistera seulement ici sur celles qui relèvent du système de soins, maillon essentiel dans la reconnaissance de la maltraitance, notamment les services d'urgence, souvent recours obligatoire ou ultime. Pourtant il n'y a aucune statistique sur la maltraitance émanant de ces consultations et, lorsque l'enfant est hospitalisé, les données du PMSI ne font guère de place à la maltraitance [4].

Les pratiques hospitalières pédiatriques face à une mort inattendue de nourrisson ont été étudiées dans l'enquête de l'U 750 de l'Inserm [6] :

- si les pédiatres hospitaliers ont soupçonné une maltraitance dans plus de 10 % des cas, ils n'ont déclaré le diagnostic de MSV que dans 5,4 % ;
- toutes les investigations nécessaires n'ont pas toujours été réalisées devant un décès inattendu (autopsie faite dans seulement 75 % des cas où le pédiatre avait déclaré une suspicion) ;
- même en cas de suspicion de mauvais traitements ou de négligence grave, il y a souvent sous-signalement, peut-être en partie attribuable à une démotivation des médecins face au faible retour d'information (dans seulement 13 % des cas de signalement à la justice) ;

– le remplissage et l'envoi des certificats de décès sont effectués avant les résultats des investigations scientifiques, d'où des problèmes de codage pour le CépiDc et de fiabilité des statistiques de mortalité (fiabilité également compromise par la non transmission des résultats définitifs des investigations médico-légales depuis les IML vers le CépiDc).

4. Que proposer pour améliorer la connaissance épidémiologique de la maltraitance ?

4.1. L'organisation d'un recueil exhaustif des cas d'enfants maltraités

Une grille minimale, des définitions et une tranche d'âge communes pluri-institutionnelles devraient être discutées avec l'ensemble des acteurs confrontés à la maltraitance des enfants.

Certains outils ou procédures sont à améliorer, voire développer. Il faut : développer les enquêtes de victimation chez l'enfant et l'adolescent ; prendre en compte certains faits graves recueillis dans la main courante ; prendre en compte la violence institutionnelle ; améliorer la codification des cas d'enfants maltraités dans

les statistiques hospitalières et assurer un recueil spécifique dans les services d'urgence ; améliorer la transmission des données médicales et médico-légales, en cas de mort violente d'enfant, depuis les hôpitaux et les IML vers le CépiDc ; améliorer l'investigation des morts inattendues de nourrissons, comme proposé dans les recommandations établies par la Haute Autorité de Santé en 2007 [9].

4.2. La formation des professionnels

Il faut : organiser des formations inter-institutionnelles ; former les médecins libéraux et hospitaliers au remplissage des certificats de décès qui sont un véritable outil de santé publique ; leur rappeler que toute personne a l'obligation de signaler (Art. 434.3 du code pénal) les cas de maltraitance ou les cas de forte suspicion (indices graves, précis et concordants) de maltraitance et que, pour les médecins il s'agit d'une dérogation au secret professionnel (article 226-14 du Code Pénal) ; enseigner aux médecins le repérage des facteurs de risque de maltraitance et la séméiologie de la violence ; développer certaines spécialités médicales, principalement la médecine légale pédiatrique, dont il n'y a que très peu de représentants en France.

4.3. Le développement de la recherche

Dans l'état de misère actuel de la recherche française sur la maltraitance, on peut proposer de : faire l'état des lieux de cette recherche selon des méthodes du type de l'expertise collective ; inclure le thème de la maltraitance dans la cohorte Elfe (une cohorte de naissances étant la seule technique permettant de relier les problèmes de violence à des facteurs de risque sans les biais habituels des études rétrospectives) ; mener des recherches associant des enquêtes en institution et en population, utilisant des méthodes complémentaires ; mener des études de type évaluatif sur les stratégies de prévention en cours, au premier rang desquels l'entretien du 4^e mois de grossesse dont il est important de connaître les conditions de réalisation et l'impact.

5. Conclusion

En France persiste largement le dogme du caractère naturellement bon de la famille alors même que, tous les professionnels de la petite enfance le savent, le lieu le plus dangereux pour certains enfants est leur famille. Pourtant toute tentative de faire le point sur les relations entre un enfant, né ou à venir, et sa famille, de dépister une vulnérabilité face à l'attachement, de rechercher les conséquences d'une éventuelle maltraitance en termes de troubles

du comportement (entretien du 4^e mois, visites à domicile, enquête sur la santé mentale) entraînent de la part de beaucoup de professionnels de violentes réactions de rejet, au nom de la protection des familles contre la « stigmatisation » et de la préservation du « secret de leur intimité ».

Tant qu'on ne reconnaîtra pas le problème de la maltraitance (et les médecins ont en ce domaine un rôle important à jouer) voire qu'on ne le nommera même pas, qu'on n'utilisera pas des outils validés pour dépister, en population générale (sans préjugé de classe), la souffrance de certains enfants, on continuera à tenir un discours vide de fond scientifique et uniquement étayé par des pratiques professionnelles personnelles non évaluées. La philosophie de la non-stigmatisation aboutit à l'oubli de milliers d'enfants abandonnés dans leur silence et à la répétition, dans une même famille, des mêmes faits graves sur les enfants suivants...

Références

1. Organisation Mondiale de la Santé. Rapport mondial sur la violence et la santé. Genève, 2002. OMS.
2. Inserm. Causes médicales de décès. Résultats définitifs France. Paris, publication annuelle. Inserm/CépiDc. <http://www.cepidc-vesinet.inserm.fr/>.
3. The Lancet series on child maltreatment. Press conference, December 3, 2008.
4. Tursz A, Gerbouin-Rérolle P. Enfants maltraités. Les chiffres et leur base juridique en France. Paris, 2008. Éditions Lavoisier.
5. Organisation Mondiale de la Santé. 1999. World Health Statistics Annual. Genève. <http://www3.who.int/whosis/mort/table1/>.
6. Tursz A, Crost M, Gerbouin-Rérolle P, et al. Étude épidémiologique des morts suspectes de nourrissons en France : quelle est la part des homicides ? Bull Epidemiol Hebd. 2008;3-4:25-8. <http://www.invs.sante.fr/BEH>.
7. 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 <http://www.gip-recherche-justice.fr/recherches/rapports-recherche.htm>, <http://www.inserm.fr/fr/questionsdesante/rapports/at00003484/RapportMortssuspectesnourrissons.pdf>.
8. Observatoire national de l'Enfance en danger. Premier rapport annuel au parlement et au gouvernement. Paris, septembre 2005. <http://www.oned.gouv.fr/>.
9. Haute Autorité de Santé. « Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans) ». Recommandations professionnelles. Saint Denis: HAS, 2007. www.has-sante.fr.

Modes de présentation inhabituels de la maltraitance

Unusual presentations of maltreatment

G. Picherot^{1,*}, N. Vabres¹, E. Caldaques-Ramos¹, J. Fleury-Skouri¹, M. Balençon²,
C. Manteau¹, C. Guyot¹

¹UAED et CMP CHU, 44093 Nantes, France

²CASED CHU Rennes Hôpital SUD, 35000 Rennes, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Maltraitance, Syndrome de
Münchhausen, Grossesse, Adolescents

Les descriptions de présentation de maltraitance n'ont cessé de s'enrichir de nouveaux cas et de nouvelles situations. Ces situations de mauvais traitements sont par essence cachées et difficiles à mettre en évidence. En outre, la sémiologie de celles-ci s'enrichit de notre évolution sociétale. Certaines ont une présentation inhabituelle. Ceci nécessite une vigilance particulière et d'ouvrir les yeux devant des situations cliniques qui peuvent paraître banales. Nous décrivons successivement 9 cas cliniques en les rapportant aux situations de mauvais traitements qui nous semblent les plus ténues à mettre en évidence.

1. Les conjugopathies maltraitantes [1]

1.1. L'enfant otage

Les parents de **Marie** sont séparés depuis 5 ans. Depuis peu, son père a obtenu une résidence alternée. Elle souhaite vivre chez sa mère mais comprend qu'elle doit voir aussi son père. Quelques mois après elle rapporte, en détresse importante, que son père l'oblige à avoir des vêtements en double et change les vêtements dès son arrivée. Elle ne peut pas appeler sa mère au téléphone. Les vêtements sont comptés et inspectés avant tout changement.

Élodie trois ans est amenée par sa mère aux urgences hospitalières le dimanche soir pour une suspicion d'abus sexuel. Les parents sont séparés depuis deux ans et l'enfant est confiée à sa mère avec un droit de garde et de visite du père. En la changeant, ce qu'elle fait toujours quand elle rentre de chez son père, la maman a constaté une irritation vulvaire qui lui semble inhabituelle. Elle a interrogé Élodie : « Qui t'a fait cela » ; « C'est Papa ». La mère désire étayer ses constatations par un examen clinique pour porter plainte... Elle a déjà fait les mêmes démarches il y a trois mois pour des faits similaires. Ces deux situations nous semblent inhabituelles au sens strict des habitudes familiales mais sont des constats de plus en plus fréquents dans les situations de séparations conflictuelles : « L'enfant est utilisé comme bouclier pour protéger une sphère influence ou comme flèche pour blesser et réactiver une vengeance » (M. Bongrain Toulouse). Le conflit familial qui dure aboutit à un « aveuglement incompréhensible sur l'état de l'enfant dont la souffrance n'est pas reconnue » [1].

1.2. L'enfant et la mère victimes de violences

Cynthia, 9 ans révèle à son entourage scolaire avoir subi des agressions sexuelles. Il s'agit d'attouchements répétés au cours de toilettes imposées. Elle accuse son père. La mère parlera après plusieurs entretiens des violences physiques régulières qui ont donné lieu à plusieurs passages aux urgences. Elle n'a rien dit pour sa fille et pour elle. Son mutisme est lié à la situation de dépendance financière dans laquelle elle se trouve par rapport à son conjoint. Elle redoute la pauvreté pour elle et ses enfants qui aurait été une conséquence de son départ.

2. Maltraitance et immigrations cachées...

Marius, bébé de 3 mois est hospitalisé pour malaise : le bilan médical est négatif. En cours d'hospitalisation la mère demande l'hospitalisation du frère aîné âgé de 2 ans qui présente des troubles du comportement. D'origine africaine, elle est arrivée en France enceinte de Marius. Elle a rencontré son nouveau compagnon dans la rue. Il a proposé de l'héberger avec son fils aîné et a reconnu Marius à sa naissance. Elle explique l'isolement dans lequel il la maintient, les menaces de la dénoncer comme étrangère en situation irrégulière si elle n'est pas conforme à ce qu'il attend d'elle, les violences verbales et physiques dont elle et son fils aîné sont victimes. Elle est devenue l'esclave et l'otage de son « protecteur ».

3. Maltraitements entre enfants et/ou adolescents

Laura 10 ans consulte à l'unité d'accueil des enfants en danger. Un signalement a été effectué en milieu scolaire. Deux amies de sa classe ont rapporté les propos de Laura. Elle dit avoir été victime d'attouchements sexuels et de tentative de pénétration à trois reprises par son frère de 13 ans. L'examen de Laura est normal. La situation familiale est a priori sans particularité mais l'évaluation psychologique de Laura et de son frère amènera à des recommandations de prise en charge individuelle et de thérapie familiale. La démarche juridique est en cours.

4. La grossesse de l'adolescente

Hélène, 12 ans et demi est amenée par sa mère aux urgences pédiatriques. La mère dit que devant des douleurs abdominales

* Auteur correspondant.
e-mail : georges.picherot@chu-nantes.fr

persistantes de sa fille, elle « lui a fait faire un test de grossesse urinaire » qui est positif. Elle dit également qu'Hélène lui a alors révélé avoir été violée un mois plutôt par un adulte inconnu en rentrant du collège. Hélène est hospitalisée dans le cadre d'une demande d'interruption de grossesse. Une prise en charge médico-psychologique est mise en place compte tenu de la situation de cette jeune. À la lumière de l'allégation de viol un signalement judiciaire est rédigé, la mère et le beau-père en sont informés. Ils affirment alors qu'elle a eu des rapports sexuels consentis avec un garçon du même âge et que « ce n'est peut-être pas la peine que la police s'en mêle ». Le beau-père avouera en garde à vue être l'auteur de l'agression.

5. Du diagnostic des syndromes de Münchhausen

Une présentation habituelle et un mode diagnostique inhabituel...

Amélie, deux ans, est amenée aux urgences pour un malaise avec hypotonie. On constate une hypoglycémie profonde nécessitant un apport important de sucre par perfusion. Le diagnostic d'hypoglycémie provoquée par l'injection d'insuline est rapidement évoqué : la mère est diabétique sous insuline. Ce diagnostic sera confirmé rapidement. Les dosages d'insuline endogène (automate Elecsys®) et de peptide C montrent des concentrations effondrées. Le dosage d'insuline exogène par une méthode à spécificité plus large (Cisbio®) permettra de mettre en évidence des concentrations élevées d'insuline exogène (maternelle) [2, 3].

Théo, un mois, est amené aux urgences pour une détresse respiratoire avec hypoxie. Il présente une expectoration mousseuse et sanglante. La radiographie de thorax évoque la possibilité d'un œdème pulmonaire. Le bilan étiologique exhaustif est négatif. La détresse respiratoire disparaît en 36 heures après l'admission avec une normalisation radiologique. On remarque deux hématomes non expliqués : joue gauche linéaire, jambe gauche circulaire. On évoque alors la possibilité de mauvais traitements. L'enquête après signalement conclut à la possibilité d'un étouffement avec maintien brutal de l'enfant. Plusieurs articles de la littérature rapportent cette association œdème pulmonaire et maltraitance [4, 5].

Alice, 7 ans, est amenée par sa mère à la suite d'un long parcours médical et urologique. Au décours du traitement compliqué d'un syndrome de jonction, elle est adressée en consultation pour le bilan d'une insuffisance rénale (créatinine 26,7 mg/l) avec protéinurie et hypernatrémie (185 mEq/l). De nouvelles explorations radiologiques et néphrologiques sont pratiquées. La perspicacité d'un nouveau médecin qui « ne comprend pas » ce tableau permettra le diagnostic de Münchhausen par procuration. En effet, après contact avec le laboratoire on constate que tous les résultats ont été falsifiés ce que reconnaîtra la mère d'Alice.

6. Commentaires

Ces 9 observations de mauvais traitements sur 5 thèmes différents illustrent des situations ou des modes de diagnostic inhabituels. Trois situations sont nouvelles ou deviennent « inhabituelles » par leur fréquence.

Les « conjugopathies maltraitantes » deviennent une préoccupation de toutes les unités d'accueil d'enfant en danger [1]. Les conflits autour de modes de garde génèrent de véritables maltraitances [6]. La reconnaissance de l'importance de l'association

violences conjugales et maltraitance à enfant est récente. Il existe pour le moment peu de descriptions de sévices dans les conditions d'immigration clandestine où les mères sont placées dans des conditions d'esclavage et d'otages et les enfants maltraités. Les violences sexuelles entre enfants et/ou adolescents sont également des situations de plus en plus fréquemment évoquées et souvent explorées dans un circuit médico-légal. Des démarches adaptées seront à proposer pour ces situations.

La situation de grossesse chez l'adolescente amène encore trop rarement à l'évocation et la recherche d'une situation de violence sexuelle subie. Les explications acceptées sont simplistes et cachent souvent une réalité de sévices. La question du consentement chez la jeune fille mineure doit être à chaque fois évoquée.

Le diagnostic des syndromes de Münchhausen par procuration reste complexe. Il peut être aidé par des démarches biologiques. L'évocation de ce syndrome se fait dans des situations d'exception où le bon sens clinique et les examens paracliniques ne conduisent pas au diagnostic. Une vigilance importante est nécessaire pour le clinicien [7, 8].

Le diagnostic de maltraitance est toujours difficile, exceptionnellement évoqué de prime abord par les parents. Les modes de révélations sont des situations cliniques banales. Il faut savoir suspecter des actes possiblement maltraitants lorsqu'il y a une inadéquation entre l'histoire clinique et les symptômes présentés par l'enfant : diagnostic de plausibilité. L'hypothèse de maltraitance dans des situations chirurgicales ou médicales peu claires doit faire partie des « tiroirs diagnostiques » qu'il faut savoir ouvrir pour nourrir notre réflexion sémiologique.

Il existe aussi des situations où le motif de consultation n'est pas un symptôme clinique mais bien la révélation de la maltraitance en particulier autour des suspicions d'agressions sexuelles survenant dans le cadre de conflits familiaux. Aussi, il faut savoir pointer la maltraitance réellement subie. Certains parcours d'enfants peuvent devenir rapidement maltraitants du fait de l'inadéquation entre la violence subie et la surenchère de la prise en charge.

L'amélioration des diagnostics et de la prévention a sans doute permis de diminuer la fréquence des formes graves comme le constate Leventhal et al. à propos des fractures [9]. A contrario, Gilbert et al., dans l'article remarqué du Lancet 2008, s'inquiètent des difficultés toujours présentes en termes de diagnostic et de prise en charge des situations de maltraitance à enfant, puisque moins d'un enfant sur 10 au Royaume-Uni bénéficierait d'une prise en charge adaptée [10].

Tout ceci nous incite à une attention particulière sur les variations importantes des présentations cliniques de la maltraitance à enfant dans des situations qui peuvent être inhabituelles.

Références

1. Boubil B. Maltraitance par conjugopathie. *Pédiatrie Pratique* 2008;199:7-8.
2. Dejoie T, Ramos E, Baron S, et al. Contribution of the laboratory in hypoglycemia diagnosis induced by insulin administration in a 2-year-old girl. *Ann Biol Clin* 2008;66:82-6.
3. Ameh V, Speak N. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient. *Eur J Emerg Med* 2008;15:59-60.
4. Rubin DM, McMillan CO, Helfaer MA, et al. Pulmonary oedema associated with child abuse: case reports and review of the literature. *Pediatrics* 2001;108:769-75.
5. Marcovitch H. Inexplicable pulmonary oedema. *BMJ* 1989;298:1383.

6. De Becker E, Naswad A. Les fausses allégations d'abus sexuels sur mineurs d'âge : entre Münchhausen par procuration et aliénation parentale. *Evol Psy* 2006;71:471-83.
7. Le Heuzey MF, Mouren MC. Syndrome de Münchhausen par procuration. *Arch Pediatr* 2008;15:85-8.
8. Stirling J Jr; American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect. Beyond Münchhausen syndrome by proxy: identification and treatment of child abuse in a medical setting. *Pediatrics* 2007;119:1026-30.
9. Leventhal JM, Larson IA, Abdoo D, et al. Are abusive fractures in young children becoming less common? Changes over 24 years. *Child Abuse Negl* 2007;31:311-22.
10. Gilbert R, Kemp A, Thoburn J, et al. Recognising and responding to child maltreatment. *Lancet* 2009;373:167-80.

REPRODUCTION INTERDITE

ELSEVIER
MASSONLa maltraitance « cachée » :
comment mieux la repérer ?

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Maltraitance, Fratrie, Attachement,
Violences intrafamiliales, Placement

Fratrie et violence intrafamiliale : la fratrie obstacle ou ressource pour l'enfant ?

Siblings and domestic violence: siblings as obstacle or resource for the child?

O. Troupel-Cremel^{*}, S. Pinel-Jacquemin, C. Zaouche-Gaudron

Laboratoire Psychologie du Développement et Processus de Socialisation, Équipe : « Milieux, Groupes et Développement du Jeune enfant », Université Toulouse-II, France

Si certains travaux soulignent le fait que les enfants développent parfois des relations de complicité et de collaboration lorsqu'ils sont confrontés à des querelles parentales, il apparaît que les conséquences de la violence intrafamiliale peuvent être modérées par les relations fraternelles soutenantes. Par ailleurs, même si beaucoup de recherches révèlent les effets positifs du placement conjoint des fratries, les cliniciens et les chercheurs indiquent également que maintenir ensemble une fratrie ayant connu de la maltraitance morale et/ou physique peut avoir des effets pathogènes. Ainsi, il est nécessaire de se questionner et de ne pas rendre le maintien du groupe fraternel systématique, mais d'évaluer en amont la qualité du lien fraternel. Peu d'outils existent à l'heure actuelle, c'est pour cela que l'analyse des liens fraternels est souvent subjective. Selon Whelan [1], une des pistes pour prendre la décision d'un placement conjoint ou séparé des fratries est d'utiliser la théorie de l'attachement. Ses travaux le conduisent à penser que le travailleur social doit s'attacher à déterminer si les frères et sœurs présentent une relation d'attachement positive qui va aider à promouvoir un environnement sécurisé ou bien s'ils sont neutres au regard de l'environnement d'attachement ou enfin s'ils constituent l'un pour l'autre un obstacle à la formation d'un environnement d'attachement sécurisé. Selon lui, l'évaluation de l'attachement permettrait de comprendre l'impact potentiel des frères et sœurs sur le développement de chacun d'entre eux. Toutefois, l'auteur ne donne pas d'indication sur les outils à utiliser pour mener à bien cette évaluation. De plus, la littérature indique qu'il semble essentiel, afin de comprendre l'influence qu'un frère peut avoir sur son germain, de s'intéresser à la qualité des relations fraternelles.

L'objectif de cet article est de présenter deux outils, utilisés avec les enfants de 2,5 à 10 ans, qui pourraient éclairer la prise de décision des travailleurs sociaux en évaluant les représentations des frères au niveau de l'attachement fraternel et la qualité de leurs relations fraternelles.

1. L'attachement fraternel

Depuis la fin des années 1960, on s'intéresse à l'attachement précoce de l'enfant à sa figure d'attachement principale. Dès 1969, Bowlby [2] va rejeter le modèle freudien des pulsions, et en proposer un autre afin d'expliquer la construction des liens entre l'enfant et l'adulte qui en a la charge. Le système d'attachement va être activé dans les situations de stress, de danger, l'enfant va ainsi rechercher la proximité avec des figures d'attachement pour être rassuré et assurer sa protection. À l'inverse, quand il n'y a pas de problèmes, le système d'attachement va être inhibé pour laisser la place au système d'exploration. Après qu'Ainsworth [3] propose, dès 1967, la notion de « hiérarchie des figures d'attachement », le père va être considéré, dans les années 1990, comme une figure d'attachement au même titre que la mère, mais avec une fonction différente puisqu'il servirait de pont entre la famille et le monde extérieur. Ce n'est que très récemment, que des travaux (Troupel-Cremel, 2006) vont mettre en évidence que l'aîné, comme le père, représente pour son cadet une figure d'attachement efficace dans les situations peu stressantes de la vie quotidienne, et serait plus compétent sur le versant de l'exploration. Dans cette perspective, le frère serait une « figure d'attachement relais », et la relation d'attachement qui s'établit entre le cadet et son aîné pourrait être qualifiée de « relation de proximité exploratrice ».

Pour mesurer la qualité de l'attachement du cadet à son aîné, nous avons adapté l'outil original de Bretherthon et al. [4], les « histoires à compléter ». Le but est d'analyser les compétences narratives et les capacités empathiques, permettant aux enfants de compléter les trames lacunaires des récits et de pouvoir évaluer le type d'attachement, notamment la sécurité/insécurité des modèles internes opérants concernant les figures d'attachement. L'expérimentatrice propose à l'enfant, en mettant en scène des figurines représentant la famille, cinq amorces d'histoires liées à la séparation et aux retrouvailles (*Le gâteau d'anniversaire ; Le monstre dans la chambre ; Le départ des parents ; Le retour des parents ; Le départ du grand frère ; Le retour du grand frère*). La codification permet d'évaluer les narratifs sur 7 échelles (Collaboration ; Représentation du soutien fraternel ; Narratif positif ; Expression d'affects appropriée ; Réaction à la séparation ; Distance symbolique ; Faible compétence narrative), et de calculer 4 « Q-scores » (Secure ;

^{*} Auteur correspondant.
e-mail : olivia.troupel@univ-tlse2.fr

Hyperactif ; Désactif ; Désorganisé) permettant de positionner le sujet sur le continuum d'attachement.

Les principaux résultats permettent de postuler que l'aîné est susceptible d'être, dans certaines conditions de la vie quotidienne, une figure d'attachement compétente et fiable, même si lorsque le niveau de stress est trop important, la figure d'attachement adulte semble être prépondérante. Par ailleurs, la majorité des aînés représente une figure d'attachement pour leur puîné qui est sécurisée pour 70 % des fratries alors qu'elle est insécurisée pour 30 % d'entre elles. Cette répartition de l'attachement fraternel est influencée, d'une part, par les caractéristiques de la constellation fraternelle telles que l'âge des frères, l'écart d'âge et le sexe de la fratrie, et d'autre part, par la représentation que se fait l'aîné de la qualité de ses relations fraternelles avec son cadet.

2. La qualité des relations fraternelles chez les jeunes enfants

Peu de travaux se sont intéressés aux expériences fraternelles différentielles dans une même famille à partir du point de vue des enfants eux-mêmes. L'univers fraternel peut être perçu de manière totalement différente selon l'informateur qui en rend compte et la méthode d'évaluation utilisée. Si auparavant les expériences fraternelles étaient surtout rapportées par des observateurs extérieurs (expérimentateurs, parents (surtout la mère), travailleurs sociaux), elles le sont de plus en plus par les protagonistes eux-mêmes. Aujourd'hui, les auteurs se focalisent davantage sur les méthodes d'évaluation et les différentes approches permettant d'accéder plus directement aux expériences fraternelles. Furman et Buhrmester [5] ont étudié cette influence avec des pré-adolescents et élaboré un questionnaire le *Sibling Relationship Questionnaire* (SRQ) et ils ont mis en évidence 4 facteurs qui caractérisent les représentations fraternelles : « Proximité-Chaleur » (explique 38 % de la variance), « Statut relatif-Pouvoir » (24 %), « Conflit » (27 %), « Rivalité » (10 %). D'autre part, ils ont mis en évidence un système d'interactions entre les variables de la constellation familiale, les relations entre frères, les caractéristiques de l'enfant (aux niveaux cognitif et social et de la personnalité) et les relations parents-enfants. Ce système d'interactions rend compte de la richesse et du caractère « multifacé » des expériences fraternelles qui joueraient un rôle déterminant dans le développement de l'enfant.

Aucune recherche sur les représentations des relations fraternelles chez les jeunes enfants n'existe dans la littérature, c'est pour cette raison que nous avons décidé de créer et de valider un outil spécifique. Celui-ci a été construit avec des items appartenant au *Sibling Inventory Behavior* (SIB) de Schaefer et Edgerton [6], mais également avec des items du questionnaire des relations fraternelles des adolescents de Widmer [7]. Notre outil, le *Questionnaire des Relations Fraternelles* chez le jeune enfant (QRF), comporte 71 items qui s'intéressent aux caractéristiques de la fratrie (4 items), à la coprésence (17 items), à la coopération (26 items) et à l'opposition (24 items). Les deux échelles principales sont la coopération et l'opposition et elles se décomposent respectivement en 5 sous-échelles (Sentiment ; Partage ; Tutelle ; Complicité ; Rôle parental) et 3 sous-échelles (Rivalité ; Différenciation ; Conflit). Le score global de chaque échelle (coopération *versus* opposition) permettra de catégoriser les fratries, en fonction de la répartition des niveaux d'implication, en quatre groupes : – *fratrie consensuelle* (haut niveau de coopération et bas niveau d'opposition) ;

– *fratrie contrastée* (haut niveau de coopération et haut niveau d'opposition) ;

– *fratrie tranquille* (bas niveau de coopération et bas niveau d'opposition) ;

– *fratrie conflictuelle* (bas niveau de coopération et haut niveau d'opposition).

Ce questionnaire a été validé sur une population de 150 fratries, les cadets sont âgés de 2-6 ans ($M = 4,23$ ans ; $\alpha = 1,09$) et les aînés de 3,5 à 9 ans ($M = 6,93$ ans ; $\alpha = 1,39$) et appartiennent aux quatre styles de fratrie (Garçons 25 % ; filles 25,69 % ; mixte aînée 18,75 % et mixte aîné 30,56 %). L'écart d'âge est compris entre 1 et 6,5 ans ($M = 2,72$ ans ; $\alpha = 1,16$). À noter que pour la majorité des fratries, il est compris entre 0-2 ans (44 %) et 2-4 ans (46,6 %). Statistiquement le QRF a une très bonne qualité au niveau de la fidélité ($\alpha = 0,689$) et de la fiabilité ($CCI = 0,764$).

Au niveau des résultats, on constate que la majorité des aînés a une représentation des relations fraternelles de type contrasté (64,67 %). Ce qui signifie que, selon eux, ils entretiennent une relation avec leur germain où il existe beaucoup de coopérations mais également une opposition élevée. Les fratries consensuelles, c'est-à-dire avec peu d'opposition et un haut niveau de coopération, sont trois fois moins représentées (21,33 %). Enfin, les fratries conflictuelles (8,67 %) et tranquilles (5,33 %) sont en moyenne huit fois moins représentées que les fratries contrastées. Ainsi, il semblerait que la majorité des relations fraternelles chez le jeune enfant soit teintée de beaucoup de coopération mais également d'une forte opposition. Puis, en grandissant, les rapports au sein de la fratrie se modifient dans le sens d'une diminution de l'opposition. Par ailleurs, la représentation que l'aîné se fait de ses relations fraternelles est influencée par les caractéristiques de la configuration fraternelle. Ainsi, l'âge de l'aîné, l'écart d'âge et le sexe de la fratrie vont influencer plus particulièrement le niveau de coopération fraternelle ressenti par l'aîné, alors que le sexe et la configuration de la fratrie vont être les plus influents sur le degré d'opposition. Enfin, lorsque les germains grandissent, l'âge de l'aîné a de moins en moins d'importance sur la qualité des relations fraternelles mais l'écart d'âge semble toujours aussi marquant.

3. Conclusion

La loi du 30/12/96 stipule que « l'enfant ne doit pas être séparé de ses frères et sœurs, sauf si cela n'est pas possible ou si son intérêt commande une autre solution ». Un des problèmes soulevé par les travailleurs sociaux en charge du placement des fratries est de trouver la meilleure manière d'évaluer l'intérêt de l'enfant, sans avoir recours à une estimation subjective. Les deux outils que nous avons présentés, les « Histoires à compléter » et le Questionnaire des Relations Fraternelles pour les jeunes enfants, ne vont pas résoudre tous les problèmes de prise de décision, mais ils peuvent apporter des indications précieuses et objectives sur la nature de l'attachement au sein de la fratrie ainsi que sur la qualité des relations fraternelles, en tenant compte de la perspective des enfants eux-mêmes. Ainsi ils peuvent servir de guide aux travailleurs sociaux dans le difficile processus décisionnel auquel ils sont confrontés lorsqu'il s'agit de placer séparément ou conjointement des fratries.

Références

- Whelan DW. Using attachment theory when placing siblings in foster care. *Child Adol Social Work J* 2003;20:21-36.

2. Bowlby J. Attachment and loss. Vol.1 Attachment. New York: Basic Books (2nd ed.) 1969.
3. Ainsworth M. Infancy in Uganda. Baltimore: John Hopkins University Press 1967.
4. Bretherton I, Ridgeway D, Cassidy J. Assessing internal working models of the attachment relationship: An attachment story completion task for 3-year-olds. In Greenberg MT, Cicchetti D et Cummings E M Eds. Attachment in the preschool years: Theory, research, and intervention Chicago: University of Chicago Press 1990. p. 273-308.
5. Furman W, Buhrmester D, Children's perception of the qualities of sibling relationship. Child Develop 1985;54:448-61.
6. Schaeffer ES, Edgerton M. The sibling inventory of behavior. Chapel Hill, NC: University of North Carolina 1981.
7. Widmer E. Les relations fraternelles à l'adolescence. Paris : PUF 1999.

REPRODUCTION INTERDITE

ELSEVIER
MASSONLa maltraitance « cachée » :
comment mieux la repérer

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com
Mots clés : Protection de l'enfance,
Parentalité, Maltraitance

Du signalement à la prise en charge, quel est le rôle de l'Aide Sociale à l'Enfance ?

From detection to care, what is the role of the child welfare system ?

B. Samson

Pôle enfance et famille, Direction de la protection de l'enfance et de la jeunesse, Cellule signalements, urgences, observatoire – Santé des mineurs confiés à l'ASE, 7-9, voie Félix-Eboué, 94054 Créteil cedex, France

Dans cet article, le terme « enfant » est entendu au sens de « tout être humain de moins de 18 ans », comme dans la Convention Internationale des Droits de l'Enfant.

Le Président du Conseil Général est chargé de la prévention et de la protection de l'enfance, par le biais principalement du service de l'Aide Sociale à l'Enfance (ASE), service non personnalisé du département dont les missions sont définies par le code de l'action sociale et des familles [1].

Dans ce domaine de compétences, nous allons nous centrer sur quelques questions non résolues, mais pourtant très importantes. Le repérage et l'évaluation des situations d'enfants en danger nécessitent une grande vigilance et le partage d'informations à caractère secret, rendu possible par la loi du 5 mars 2007 réformant la protection de l'enfance [2]. Un éclairage pluridisciplinaire est nécessaire pour approcher la mosaïque de la situation des enfants concernés.

1. De l'information préoccupante au signalement

Par expérience, la cellule de recueil d'informations préoccupantes voit fréquemment réapparaître des situations d'enfants, quelques mois à quelques années après la transmission d'une ou plusieurs informations préoccupantes (IP). La (ou les) première(s) évaluation(s) avai(en)t abouti soit à classement sans suite, soit (souvent) à un accompagnement social et/ou éducatif et/ou PMI, soit à la préparation d'une action éducative à domicile, voire à une transmission à l'autorité judiciaire. Lors de la nouvelle IP, la situation de la famille et de(s) l'enfant(s) s'est aggravée, à tel point parfois que cela peut nécessiter le placement de(s) l'enfant(s) en urgence. Chacun se pose alors des questions, telles que : Pourquoi cette dégradation ? Était-elle évitable ? Comment ? Comment faire pour que cela ne se reproduise pas pour d'autres enfants ?

Cela pose aussi plusieurs interrogations, notamment celle du repérage des premiers clignotants et celle de la qualité de l'évaluation pluridisciplinaire.

Parmi les clignotants et facteurs de risque de la maltraitance, certains sont majeurs, par exemple les pathologies mentales des parents, pas toujours connues, parfois niées. Dans ces situations dont l'évaluation est très difficile, un outil peut être très utile : l'étude de la parentalité dans ses différents axes, tels que les présente Didier Houzel dans l'ouvrage rendant compte d'un d'important travail de recherche pluridisciplinaire [3]. Cela permet, dans les trois domaines que sont « l'exercice, l'expérience et la pratique de la parentalité », de repérer les manques, les incompétences, les sources de danger d'une part, mais aussi les compétences parentales, parfois restreintes à certains points seulement, sur lesquelles la prise en charge pourra s'appuyer. On parlera alors de parentalité partielle.

Par ailleurs, les violences conjugales sont repérées dans un grand nombre de situations d'enfants en danger. Des études commentent à démontrer de façon claire leurs impacts sur les enfants, même quand ils ne sont pas victimes eux-mêmes de violence.

2. Le temps de la révélation de la maltraitance

Un certain nombre d'enfants confiés à l'ASE pour des motifs divers (négligences, carences, fugues, défauts de soins...) ne peuvent révéler l'importance des maltraitements subies qu'une fois protégés par leur placement. C'est comme si la chape de plomb du silence imposée se soulevait enfin et permettait de faire émerger les souffrances endurées. Parfois, ils vivent dans une famille où la violence quotidienne est tellement habituelle, dans un contexte de confusion des générations et d'isolement, qu'ils ne perçoivent leur situation familiale comme anormale qu'en la comparant à celle d'autres enfants, d'autres familles, quand ils sont enfin placés. Par exemple Nathalie, victime d'inceste et sous l'emprise de son père, est placée à 10 ans car celui-ci refuse de continuer à la scolariser. Après son admission dans un foyer, elle peut enfin percevoir, au contact d'autres enfants, l'anormalité de ce qu'il lui faisait vivre. Parmi les facteurs favorisant la levée du secret, l'un d'eux est lié à la notion de fraternité : c'est le cas de Jennifer qui a très longtemps respecté le pacte de silence imposé par son père : celui-ci l'avait abusée sexuellement pendant des années. Pour elle, c'est enfin terminé, elle

* Auteur correspondant.
e-mail : brigitte.samson@cgg94.fr

est partie du domicile familial, mais sa petite sœur Patricia devient pubère, et va atteindre l'âge où tout a commencé pour Jennifer. C'est seulement alors qu'elle peut parler, pour protéger sa sœur. D'autres jeunes adultes dévoilent la maltraitance qu'ils ont subie dans l'enfance quand, devenus parents, leur enfant se trouve dans une situation à risque, qui leur rappelle leurs souffrances passées. Leur motivation est alors la protection de leur enfant, de même que Jennifer voulait protéger sa sœur.

3. Le placement suffit-il à protéger de la maltraitance ?

Maurice Berger a souligné la nocivité du maintien du lien des enfants avec leurs parents quand ceux-ci sont gravement maltraités ou malades mentaux [4].

Pour la grande majorité des enfants confiés à l'ASE, les parents, le plus souvent les deux, conservent l'autorité parentale sur leur enfant. Dans les familles monoparentales, il s'agit habituellement de parents séparés. Mais on ne peut qu'être frappé par la fréquence des enfants orphelins parmi ceux signalés ou confiés à l'ASE. Il arrive même, dans des cas heureusement rarissimes, que le décès soit dû aux violences du père, exceptionnellement de la mère. L'exercice de l'autorité parentale, déjà restreint par la mesure d'assistance éducative quand le placement est judiciaire, comporte habituellement des droits de visite des parents et le plus souvent des droits d'hébergement des enfants chez les parents, ce droit pouvant être aménagé dans l'intérêt de l'enfant. Il incombe donc à chacun des professionnels proches de l'enfant (éducateur référent, médecin traitant, personnel de l'Education Nationale, paramédicaux...), tout en travaillant avec les parents, d'être vigilants pour éviter que la maltraitance passée ne se perpétue pendant les temps de visite ou d'hébergement. La maltraitance psychologique, qui peut s'exercer sous forme de pression, d'emprise peut être difficile à repérer. Il n'est pas rare d'avoir à demander au juge des enfants la médiatisation des visites par un tiers. Dans les cas les plus graves, quand l'enfant ne supporte plus les visites de ses parents, ou les hébergements chez eux, ou quand il révèle la poursuite des maltraitements, le juge des enfants peut être amené à les suspendre, parfois en urgence. La suppression à plus long terme, des droits d'hébergement ou de visite n'est décidée, si elle est nécessaire, qu'en audience contradictoire dans le cadre de la procédure en assistance éducative. Pour pouvoir statuer, le juge aura besoin de rapports circonstanciés, dans lesquels l'observation clinique de l'enfant tient une place importante.

4. Des placements en urgence aux enfants « difficiles à caser »

Quand des enfants sont placés en urgence, le but est de les soustraire à un risque important, ou à une maltraitance grave et récente. Mais il ne faut pas oublier que les enfants victimes sont éloignés brutalement de leur maison, de leur quartier, de leurs copains, et souvent de leur lieu de scolarisation. On pourrait presque parler de « double peine ». C'est pourquoi dans ce contexte d'urgence, il faut tout faire pour ne pas séparer les fratries.

Pour éviter ce déracinement brutal, il faut privilégier au maximum les placements préparés, d'autant plus que les placements en urgence sont effectués le plus souvent sans grande possibilité de choix du lieu d'accueil. Le placement se fait donc parfois dans un lieu « par défaut », pas toujours adapté à la situation particulière

des enfants et parfois très éloigné de leur domicile. L'enfant peut alors reproduire des comportements agressifs ou violents mettant en difficulté le personnel éducatif. L'accueil en structure d'urgence est dans tous les cas limité dans le temps, l'enfant sera le plus souvent amené à changer de lieu au bout de quelques mois, parfois beaucoup plus rapidement, s'il est trop inadapté ou si l'enfant y a été accueilli en surnombre.

Cela risque de favoriser la succession des lieux d'accueil, toujours préjudiciable à l'enfant, et parfois d'aboutir à la situation de mineurs dits « incasables ». Ces enfants qu'on se renvoie d'institutions en institutions, comme des « patates chaudes » sont une minorité des 140 500 enfants confiés à l'Aide Sociale à l'Enfance, mais leur souffrance est grande et les professionnels sont démunis pour leur prise en charge. Pour un enfant, être accueilli en un an dans dix structures différentes, n'est-ce pas une maltraitance cachée ?

C'est pourquoi, en 2006, l'ONED (Observatoire de l'Enfance en Danger), a lancé un appel d'offres de recherche sur ce sujet. Parmi les trois travaux retenus, commandités par l'ONED et publiés en 2008, il faut citer l'étude, pilotée par Barreyre et al. [5] de la délégation d'Ile-de-France de l'ANCREAI¹ en partenariat avec les conseils généraux du Val-de-Marne et du Val-d'Oise. Après recensement des situations « d'incasabilité » par les professionnels en charge de la protection de l'enfance, les parcours de vie des 80 mineurs colligés ont été analysés. Leur nombre représente respectivement 2,1 à 2,3 % de la population confiée à l'Aide Sociale à l'Enfance et 0,011 à 0,012 % des sujets de moins de 20 ans des deux départements concernés. Malgré leur faible nombre, les situations de ces jeunes mobilisent un temps et une énergie considérables de la part de tous les adultes qui les ont en charge. Ces jeunes dits « incasables » se caractérisent pour la plupart par l'expérience de situations traumatiques lourdes. L'étude de leurs parcours de vie est très riche d'enseignements et l'on s'aperçoit que leur devenir est très variable. Si certains, malheureusement, se retrouvent à l'âge adulte dans la population de « naufragés » si bien décrite par P. Declercq [6], pour d'autres, le parcours « d'incasabilité » n'a heureusement qu'un temps et s'ils arrivent à nouer une relation durable dans la confiance réciproque, ils peuvent se poser et se reconstruire grâce à la résilience.

En guise de conclusion, nous insisterons sur l'importance du travail en réseau pluridisciplinaire, que ce soit dans l'évaluation des situations d'enfants en danger ou dans la prise en charge des enfants confiés à l'ASE. Cette prise en charge nécessite tolérance, plasticité et anticipation de la part des établissements d'accueil et aussi une véritable alliance thérapeutique autour de ces enfants. Enfin des recherches sont à mener, pour évaluer la qualité des mesures mises en place et le devenir des enfants confiés.

Références

1. Code de l'action sociale et des familles Article L 221-1.
2. Code de l'action sociale et des familles Article L 226-2-2.
3. Houzel D, Becue-Amoris R, Bouregba A, et al. Les enjeux de la parentalité Erès. Toulouse, 1999-2007.
4. Berger M. L'échec de la protection de l'enfance. Dunod Eds, Paris, 2004.
5. Barreyre JY, Fiacre P, Joseph P, et al. Une souffrance maltraitée : parcours et situations de vie des jeunes dits « incasables ». ONED Août 2008. Étude téléchargeable en ligne sur le site de l'ONED et de l'ANCREAI.
6. Declercq P. Les Naufragés - Avec les clochards de Paris. Plon, collection Terre Humain, Paris, 2001.

1. Nationale des Centres de Recherche sur l'Enfance et l'Adolescence Inadaptée.



Comment orienter la démarche diagnostique devant un hypospadias ?

How hypospadias should be investigated?

C. Bouvattier*, C.-L. Gay, P. Bougnères, P. Chatelain

Centre de référence des maladies du développement sexuel, Lyon-Paris, France

Disponible en ligne sur



Mots clés : Hypospadias, Anomalie de la différenciation sexuelle, Testostérone

L'incidence de l'hypospadias est de 1/250 à 1/300 naissances masculines : environ 1500 garçons hypospadias naissent par an en France. L'incidence des hypospadias sévères (péno-scrotaux et périnéaux), les seuls qui soient explorés médicalement, est inconnue. L'hypospadias a une assez forte composante génétique : 5-10 % environ des enfants porteurs d'hypospadias sont le second cas de la famille, avec un risque de récurrence familiale, évalué récemment dans la population danoise, de 12 % chez les apparentés du premier degré. Enfin, des études chez des jumeaux ont montré une concordance de 18 à 51 % [1]. On évalue à environ 15 % les hypospadias expliqués par des maladies monogéniques. Dans ces hypospadias sévères, une anomalie d'un des gènes suivants est retrouvée dans environ la moitié des cas [2].

1. Physiologie

Le développement de l'urètre est médié par la testostérone produite par les cellules de Leydig fœtales du compartiment interstitiel du testicule, sous l'impulsion de l'hCG placentaire puis de la LH foetale. Cette testostérone est convertie en DHT dans la peau génitale. T et DHT lient le récepteur des androgènes présent dans le mésenchyme de l'épithélium urétral et les cellules androgéno-dépendantes. Indépendamment de la cause de l'hypospadias, toute anomalie de la voie de signalisation de la testostérone (sécrétion anormale ou action anormale) peut donc donner un hypospadias. Mais le développement de l'urètre nécessite l'action des androgènes entre 8 et 16 semaines de grossesse. Et il est évident que les explorations faites à la naissance, le sont très à distance de la morphogénèse urétrale... Cependant, les dysgénésies testiculaires partielles (défaut de développement Leydigien et Sertolien du testicule), l'hypoplasie des cellules de Leydig (anomalies du récepteur LH), les anomalies de la stéroïdogénèse, l'insensibilité aux androgènes, et les anomalies de formation de la DHT dans les organes cibles androgéno-dépendants, sont des causes d'hypospadias isolés ou associés à une cryptorchidie ou des anomalies scrotales [2]. Les mécanismes de l'urétrogénèse sont encore très mal connus. Dans le modèle murin, plusieurs protéines impliquées dans l'organogénèse de l'urètre sont connues (Hoxa13, Shh, Bmp2, Bmp4, Bmp7, Fgf8, Fgf10, Wnt5a...). La plupart de ces protéines sont

impliquées dans les voies de développement d'autres organes de l'embryon, mais pourraient agir de façon spécifique. Des mutations de Cxorf6, une protéine d'une voie de signalisation des récepteurs Notch, dont la région codante est sous contrôle de SF1, ont été retrouvées dans des hypospadias de tous types, à testostérone normale, pénis, balaniques ou postérieurs [3].

À côté de la génétique, l'exposition transitoire à des facteurs environnementaux agissant comme des dysrupteurs endocriniens, à un moment critique du développement, peut être responsable d'hypospadias [1].

1.1. Quels hypospadias faut-il explorer ?

Nous ne discuterons que les hypospadias 46,XY. L'observation des hypospadias vus en consultation, et, le plus souvent, explorés sont :

- les hypospadias postérieurs ;
- les hypospadias familiaux ;
- les hypospadias associés à une cryptorchidie, un scrotum bifide et/ou une verge < 20 mm ;
- les hypospadias associés à des anomalies rénales, squelettiques, à un retard mental, à une cardiopathie, à des anomalies de la ligne médiane...

Quel serait le « rendement » d'une démarche consistant à explorer systématiquement les hypospadias de tous types, avant 5 mois de vie par exemple, nul ne le sait.

À l'inverse, doivent attirer l'attention du pédiatre :

- un aspect féminin des organes génitaux avec un gros « clitoris », une fusion postérieure et/ou une gonade palpée ;
- toute cryptorchidie ou micropénis accompagnant un hypospadias, quel qu'il soit.

1.2. Quand faut-il explorer un hypospadias ?

Le plus tôt possible ? Rappelons que la testostérone et les gonadotrophines sont élevées de façon physiologique à J1 de vie, puis diminuent et n'augmentent à nouveau qu'à J12-J15. La meilleure période pour évaluer un hypospadias, en dehors de la puberté, est donc le jour de la naissance, puis la période située entre J12-15 et 4-6 mois de vie (période dite de la mini-puberté). Plus tard, la fonction Leydigienne de base est ininterprétable. La fonction Sertolienne, elle, est évaluable du premier jour de vie à la puberté [2].

1.3. Comment explorer un hypospadias ?

La recherche d'antécédents familiaux est importante, même si elle est souvent peu contributive (consanguinité, hypospadias,

* Auteur correspondant.
e-mail : c.bouvattier@svp.aphp.fr

cryptorchidie, gynécomastie pubertaire, infertilité, traitements reçus pendant la grossesse ou pour l'induire, décès en période néonatale). Les clichés d'échographies prénatales seront relus.

L'examen clinique permet de mesurer la longueur de la verge (moyenne 3 cm du pubis au bout du gland), et sa largeur. La coudure est notée, elle est fréquente dans les hypospadias les plus sévères. La position du méat est notée, ainsi que l'endroit où le corps spongieux diverge. La position des gonades est notée ainsi que leur mesure. Le degré de fusion des bourrelets génitaux, leur aspect strié, l'existence d'un second orifice, complètent l'examen. Si possible, des photos sont faites. Une pigmentation des mamelons et des organes génitaux oriente vers une insuffisance surrénale (déficit en 3β ol, hyperplasie lipoïde des surrénales).

Il est d'usage de pratiquer un ionogramme sanguin (kaliémie, natrémie, glycémie, créatinine), de doser l'ACTH et le cortisol à 8 h et 17OHP, Δ_4 , et SDHA, afin d'éliminer une insuffisance surrénale associée à l'hypospadias (hyperplasie lipoïde des surrénales, déficit en 3β -hydroxy-stéroïde deshydrogénase, mutation de POR, mutation de SF1). La protéinurie sur échantillon est systématique. Un FISH d'X et Y et/ou un caryotype sont systématiques. Ils permettent de dépister les mosaïques 45,X/46,XY ou 46,XX/46,XY. L'hypospadias est une malformation très souvent retrouvée dans les anomalies chromosomiques.

Le dosage de la testostérone, le premier jour de vie, ou après J12-J15, reflète le contingent Leydigien. Il peut être sensibilisé par un test à l'hCG ou à l'ovitrelle si besoin, dont l'interprétation est difficile en raison de la multiplicité des tests utilisés. Des normes sont publiées pour le test hCG dit « long » (6 injections) : si la testostérone s'élève à moins de 3 ng/ml, la dysgénésie gonadique est probable, si la testostérone s'élève au-dessus de 10 ng/ml, l'insensibilité à la testostérone est probable, entre les 2, difficile de conclure ! Le test hCG permet de doser la testostérone, mais aussi la DHT et la Δ_4

et peut donner des arguments en faveur d'un déficit en 5α -réductase ou d'un déficit en 17β HSD. Ces anomalies seront confirmées par l'analyse de la séquence codante des gènes correspondants (récepteur des androgènes, 5α -réductase, 17β -HSD).

L'AMH est un marqueur très sensible de la fonction sertolienne du testicule : en dessous de 200 pmol/l, la dysgénésie gonadique est probable. Elle est dite partielle car le phénotype du patient n'est pas féminin. Une AMH élevée fait évoquer une insensibilité aux androgènes [2]. Si l'inhibine B est un marqueur de la fonction sertolienne, son utilité dans l'exploration des hypospadias n'est pas encore démontrée.

Les gonadotrophines sont mesurées à J1 ou après J12-J15. Une LH élevée doit faire évoquer une insensibilité aux androgènes, ou une mutation du récepteur de la LH. Des concentrations de FSH et LH élevées évoquent un défaut de développement précoce (touchant les fonctions leydigienne et sertolienne) du testicule (dysgénésie gonadique) [3].

L'échographie pelvienne permet de visualiser les dérivés müllériens (vagin, quand il est de grande taille, utérus), de mesurer les reins et les surrénales. Elle n'est pas utile au repérage des gonades intra-abdominales, non palpées par le chirurgien. Cet examen dépend beaucoup de la qualité de l'examineur. La génitographie ou l'IRM pelvienne, permet un bilan anatomique plus précis (position du vagin, taille, niveau d'implantation dans l'urètre).

L'analyse ciblée ou systématique des gènes du récepteur des androgènes, de la 5α -réductase, des gènes de la stéroïdogénèse, se discute toujours. La découverte d'une de ces anomalies, bien que peu fréquente, permet parfois de préciser le pronostic pubertaire, et donc ce que l'on peut évaluer de la future vie sexuelle et de la fertilité des patients (Tableau I). L'anomalie génitale peut s'inscrire dans un contexte « malformatif » qui va permettre de cibler les explorations (Tableau II) [4, 5].

Tableau I
Anomalies de la différenciation du testicule responsables d'hypospadias sans dérivés müllériens, à AMH normale

Syndromes	Éléments cliniques	Données moléculaires
Antley	Hypospadias, anomalies squelettiques, insuffisance surrénale	Mutations de POR (7q11.2)
Insensibilité partielle aux androgènes	Hypospadias, gynécomastie pubertaire	Mutations du récepteur des androgènes (Xq11-12)
Hyperplasie lipoïde des surrénales	Hypospadias, insuffisance surrénale	Mutations de StAR (8p11.2)
Agénésie des cellules de Leydig	Hypospadias, micropénis, cryptorchidie	Mutations du LHR (2p21)
Déficit en 17α hydroxylase, $17-20$ lyase	Hypospadias, cryptorchidie, HTA et gynécomastie pubertaire	Mutations de CYP17 (10q24.3)
Déficit en 3β -HSD type II (3β -ol)	Insuffisance surrénale, hypospadias, gynécomastie pubertaire	Mutations de HSD3B2 (1p13.1)
Déficit en 17β -HSD type III	Hypospadias, cryptorchidie, virilisation pubertaire et gynécomastie	Mutations de HSD17B3 (9q22)
Déficit en $17-20$ lyase isolé	Hypospadias, gynécomastie pubertaire	Mutations de CYP17
Déficit en 5α reductase	Hypospadias, cryptorchidie, virilisation pubertaire	Mutations de 5RD2 (2p23)
RCIU, FIV, ICSI	Hypospadias	Défauts épigénétiques
Déficit en P450scc	Insuffisance surrénale variable, hypospadias	Mutations P450scc
Cxor6	Hypospadias, micropénis ou non	Mutations de Cxor6 (X)

Tableau II
Anomalies de la détermination de la gonade responsables d'hypospadias : le testicule est le plus souvent « dysgénétique » (AMH basse), la présence de dérivés müllériens est variable

	Éléments cliniques	Données moléculaires
ATRX	Hypospadias retard de croissance, agénésie rénale, dysmorphie, anomalies squelettiques, retard mental, alpha thalassémie	Mutations inactivatrices d'ATRX (Xq13)
ARX	Hypospadias et lissencéphalie liée X, épilepsie	Mutation d'ARX (Xp22.13)
SRY	Hypospadias	Mutation de SRY (Yp11.3)
Dysplasie campomélique	Hypospadias, anomalies squelettiques	Mutations hétérozygotes de SOX9 (17q24)
Smith-Lemli-Opitz	Hypospadias, syndactylies, retard mental, microcéphalie, retard de croissance, dysmorphie, insuffisance surrénale variable	Mutations de DHRC7 (11q12-13)
Denys-Drash	Hypospadias, néphroblastome, insuffisance rénale précoce (sclérose mésangiale diffuse)	Mutations hétérozygotes de WT1 (11p13)
Frasier	Hypospadias, insuffisance rénale jeune adulte, gonadoblastome	Mutations hétérozygotes de WT1, intron 9
WAGR	Wilms, anirie, retard mental, anomalies génitales	Délétions de WT1 (11p13) et gènes contigus
DAX1 et gènes contigus	Hypospadias, parfois retard mental, fente palatine, dysmorphie	Duplications partielle de Xp21.3
SF1	Hypospadias, avec ou sans insuffisance surrénale	Mutations hétérozygotes de SF1 (9q33)
Délétion de 9p24.3 et gènes contigus	Hypospadias, microcéphalie, retard mental	Délétion de DMRT1
DHH	Hypospadias avec ou sans neuropathie micro-fasciculaire	Mutation inactivatrice de DHH (12q12-q13.1)
Wnt4	Hypospadias, microcéphalie, fente palatine, tétralogie de Fallot, retard de croissance	Duplication de Wnt4 (1p35)

Références

1. Akre O, Lipworth L, Cnattingius S et al. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999;10:364-9.
2. Rey RA, Codner E, Iniguez G, et al. Low risk of impaired testicular Sertoli and Leydig cell functions in boys with isolated hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6035-40.
3. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJP, et al. 46,XY disorders of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Sep 22. [Epub ahead of print].
4. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2006;9: 401-7.
5. Lee PA, Houk CP, Ahmed FA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006;118:753-7.



L'hypospadias

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Hypospadias, Génétique, Récepteur aux androgènes

Hypospadias et génétique

Hypospadias and genetics

N. Kalfa^{1,2}, P. Philibert², C. Sultan^{2,3*}

1. Service de chirurgie pédiatrique, hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, France
 2. Service d'hormonologie, hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier, France
 3. Unité d'endocrinologie gynécologie pédiatrique, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU Montpellier, France

L'hypospadias est la malformation génitale la plus fréquente du garçon après la cryptorchidie et sa prévalence est estimée à 3 à 8 cas pour 1000 naissances masculines. Le développement normal du pénis et de l'urètre débute à la 6^e semaine de gestation avec la formation du sinus urogénital. A la fin de la 16^e semaine, l'urètre pénien est tubulisé et l'urètre glandulaire est en formation. Ce processus de différenciation est sous l'influence de l'HCG maternelle qui stimule la gonade fœtale induisant la production de la testostérone et de sa forme 5 α réduite, la dihydrotestostérone. Ce processus nécessite un programme génétique correct, une différenciation cellulaire organisée dans le temps et l'espace, des interactions tissulaires complexes et une médiation hormonale. L'étiologie de cette malformation fréquente reste pourtant à élucider. Plusieurs auteurs ont rapporté une augmentation récente de son incidence depuis les années 1960, suspectant des facteurs exogènes environnementaux. De plus, l'hypospadias peut être considéré comme une virilisation incomplète du tubercule génital avec une hypoplasie des tissus ventraux de la verge. Le rôle des androgènes fœtaux au cours du premier trimestre de grossesse est crucial mais l'étiologie de l'hypospadias reste à déterminer, probablement à l'intersection de la génétique, de l'endocrinologie et de l'environnement. Nous proposons ici une revue des gènes potentiellement impliqués dans la survenue d'un hypospadias.

1. Arguments en faveur d'une étiologie génétique de l'hypospadias [1, 2]

L'agrégation familiale, définie par l'atteinte d'un ou plusieurs membres des premiers, deuxièmes ou troisièmes degrés, est observée dans environ 10 % des cas.

Le risque de récurrence chez un jumeau masculin d'un patient atteint est d'environ 15 %, alors que l'incidence chez le père d'un malade est de 7 %.

Le risque de récurrence dépend de la sévérité de l'hypospadias, les formes postérieures ayant le risque le plus élevé de récurrences.

Des analyses de ségrégations géniques ont suggéré que la survenue d'un hypospadias était mono génique dans un petit nombre de cas, et multifactorielle dans la majorité des familles.

* Auteur correspondant.
 e-mail : c-sultan@chu-montpellier.fr

2. Facteurs génétiques impliqués dans le développement du pénis

Gènes Homeobox (HOX) : les gènes HOXA et HOXD sont exprimés dans les structures urogénitales fœtales. L'inactivation de ces gènes chez la souris induit une malformation des organes génitaux externes : la perte de fonction de HOXA13 s'accompagne d'une agénésie du tubercule génital, et son hétérozygotie d'un défaut de développement du pénis. Chez l'homme, des mutations de HOXA13 sont décrites dans le syndrome HFGS (*hand-foot-genital syndrome*) associant des petites mains, des malformations des pouces, des éminences thénars, des orteils du premier métacarpe et un hypospadias chez l'homme. HOXA13 est en effet essentiel à l'expression de FGF (*fibroblast growth factor*) 8 et de BMP (*bone morphogenetic protein*) 7 qui participent au développement de l'épithélium urétral. Il agit également au niveau de l'expression du récepteur aux androgènes et de la vascularisation du gland [3].

Les gènes FGF : l'inactivation du gène FGF10 est associé à un hypospadias [4]. Chez l'homme, les polymorphismes de FGF8, FGF10 et FGFR2 semblent augmenter le risque de survenue de cette malformation [5].

D'autres gènes sont impliqués dans les interactions entre le mésenchyme et l'urothélium. Sonic Hedgehog (Shh) est exprimé dans l'urothélium de la plaque urétrale. Il est nécessaire à la croissance et à l'organisation du tubercule génital [4]. Ainsi les souris avec une délétion de Shh présentent une agénésie pénienne et clitoridienne. Des mutations de Shh chez des enfants porteurs d'hypospadias restent à identifier.

3. Mutations de gènes de la détermination testiculaire

Des mutations hétérozygotes du gène WT1 (*Wilms Tumor 1*) sont présentes chez des patients porteurs d'hypospadias sévères associés à d'autres anomalies génitales. WT1 est impliqué dans la détermination gonadique masculine et son knock-out induit chez la souris une agénésie rénale bilatérale, une anorchidie et un défaut de développement du tubercule génital. Chez l'homme, ses mutations sont décrites dans les syndromes décrits ci-dessous.

Des mutations de SF1 (*steroidogenic factor 1*) n'ont pas encore été identifiées chez des patients porteurs d'hypospadias isolés.

SRY (*sex-determining region of the Y chromosome*) et ses cibles (SOX9, DMRT1, GATA4) codent pour un activateur transcriptionnel

agissant immédiatement avant la différenciation de la gonade primitive en testis. Les mutations de ces gènes sont associées à des désordres de la différenciation sexuelle (DSD), incluant un hypospadias souvent accompagné d'une dysgénésie testiculaire.

4. Génétique de la biosynthèse et de l'action des stéroïdes [6, 7]

Alors que le développement génital précoce est contrôlé par un programme génétique qui opère avant la production d'hormones stéroïdes, la seconde phase de développement génital nécessite une exposition à des androgènes. Ces stéroïdes androgéniques, synthétisés par les cellules de Leydig testiculaires, apparaissent au moment de la différenciation génitale androgéno-dépendante.

La 5 α -réductase type 2, qui permet la conversion de la testostérone en 5 α -dihydrotestostérone (DHT), est hyper exprimée dans le mésenchyme entourant l'urètre. Des mutations de la 5 α -réductase ont été identifiées chez des patients porteurs d'hypospadias sévères en présence d'anomalies génitales associées (DSD). Inversement le polymorphisme V89L du gène SRD5A2 semble réduire le risque d'hypospadias.

Des mutations du gène codant pour le récepteur aux androgènes (RA) ont également été identifiées chez des patients présentant des hypospadias le plus souvent postérieurs, périnéo-scrotaux, associés à une cryptorchidie, et à un micropénis. Le phénotype d'une insensibilité partielle aux androgènes est variable, et une mutation dans l'un des 8 exons est retrouvée dans moins de 10% des cas. Le gène du récepteur aux androgènes est en effet exprimé dans l'épithélium urétral, tout comme le récepteur à FGF (EGFr2), un facteur transcriptionnel de RA.

À côté des androgènes, d'autres stéroïdes pourraient être impliqués dans l'hypospadias. Belezza-Meireles et al. [8] rapportent que les polymorphismes du récepteur aux estrogènes ER β 2 augmentent le risque d'hypospadias (10 %). Une susceptibilité augmentée aux xéno-oestrogènes environnementaux est évoquée.

5. Hypospadias syndromiques

Près de 200 syndromes comprenant un hypospadias ont été décrits. Par exemple le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO), qui associe un retard mental, une microcéphalie, une dysmorphie faciale, une syndactylie des orteils et, chez le garçon, un hypospadias et un scrotum hypoplasique est la conséquence d'un déficit de la biosynthèse des hormones stéroïdes (mutation récessive du gène DHCR7 qui code pour la 7-déhydrocholestérol réductase, localisée sur le chromosome 11q13). Le syndrome de WAGR (*Wilms' tumor, aniridia, genital abnormalities, growth and mental retardation*) est considéré comme une syndrome de contiguïté génique impliquant une délétion de la bande 11p13. Le gène WT1, contenu dans cette zone de délétion, code pour un facteur de transcription en doigt de zinc impliqué dans le développement rénal et gonadique. La délétion de WT1 est responsable des anomalies génitales observées dans ce syndrome. Des mutations ponctuelles de WT1 peuvent également induire des anomalies urogénitales en fonction de leur nature et de leur localisation : syndrome de Denys-Drash (sclérose mésangiale, dysgénésie gonadique, risque augmenté de tumeur de Wilms), syndrome de Frasier (glomérulosclérose focale, dysgénésie gonadique avec hypospadias sévère et tumeur de Wilms).

6. Anomalies chromosomiques

Elles sont détectées dans près de 7 % des patients porteurs d'hypospadias. Ces anomalies peuvent être gonosomiques, incluant le syndrome de Klinefelter 47,XXY, 48,XXY et diverses mosaïques : 45,X/46,XY, (qui est relativement fréquemment associée aux dysgénésies gonadiques), 45,X/46,XYq-, 45,X/46,X, idic(Yp), 45,X/69,XXY... Les anomalies génitales chez ces patients pourraient être en rapport avec une anomalie du dosage du gène SRY.

Des anomalies autosomiques peuvent également être rencontrées, souvent dans le cadre d'hypospadias syndromiques. Par exemple des syndromes de délétion avec hypospadias sont décrits sur les chromosomes 3q29, 4p, 9p23, 9q34-3, 11p13 (*WAGR syndrome*), 10q26 et 13q32-q34 [9]. Ici encore, des variations de dosages des gènes en aval de SRY pourraient être impliquées. SOX9 (*SRY related HMG BOX gene 9*) peut être dupliqué sur un chromosome 17, ce qui expliquerait la survenue d'un hypospadias pénoscrotal chez des patients mosaïques 46,XX / 46,XX d17. Enfin l'observation de mâles hypospades 46,XX sans SRY ou SOX9 détectables suggèrent l'existence d'autres gènes de la virilisation.

7. Les nouveaux gènes de l'hypospadias

ATF3. Ce facteur de transcription de la famille des CREB, dont l'expression est influencée par des xéno-oestrogènes [10], est un gène candidat de l'hypospadias : a) Le gène ATF3 est le plus hyper exprimé des gènes oestrogéno-dépendants chez des patients hypospades ; b) En utilisant un modèle murin de développement du tubercule génital dépendant des hormones stéroïdes, les niveaux d'ARN messager d'ATF3 sont identifiés comme élevés chez les individus exposés aux oestrogènes ; c) Des études immunohistochimiques ont montré que 86 % des prélèvements de peau de verges hypospades étaient positifs pour ATF3 contre seulement 13 % chez les témoins ; d) L'expression d'ATF3 et l'activité de son promoteur est augmentée in vitro par l'oestradiol au sein de fibroblastes de prépuces humains ; e) Nous avons identifié une expression anormale d'ATF3 sur l'urètre de fœtus hypospades, et des mutations du gène d'ATF3 chez des patients porteurs de cette malformation [11].

CXorf6 est un nouveau gène candidat découvert au cours de l'étude de la myoptahie myotubulaire (gène MTM1). Cette pathologie musculaire est en effet associée à des malformations génitales lorsque CXorf6, gène contigu à MTM1, est supprimé. CXorf6 est exprimé transitoirement dans la gonade fœtale et pourrait participer à la stéroïdogenèse fœtale. Des mutations de ce gène sont associées à des formes sévères d'hypospadias dans le cadre de DSD [12] ou dans des hypospadias isolés de sévérité variable [13].

8. Conclusion

Il apparaît que de nombreuses anomalies survenant au cours de l'organogénèse, au cours de l'action de l'axe gonadotrope, ainsi que de nombreux syndromes sont impliqués dans la survenue d'hypospadias et plaident en faveur d'une origine génétique. Pourtant, le rôle central des hormones stéroïdes au cours de la différenciation sexuelle et la modulation de l'action et de l'expression du récepteur des androgènes et du récepteur des oestrogènes par l'environnement rendent probable une interaction complexe entre environnement et génétique.

Références

1. Fredell L, Iselius L, Collins A, et al. Complex segregation analysis of hypospadias. *Hum Genet* 2002;111:231-4.
2. Asklund C, Jorgensen N, Skakkebaek NE, et al. Increased frequency of reproductive health problems among fathers of boys with hypospadias. *Hum Reprod* 2007;22:2639-46.
3. Mouriquand P, Mure P. Hypospadias. In: *Pediatric Urology*. Edited by R. Gearhart, Mouriquand Editors: W.B. Saunders Publishers, 2001; pp. 713-728.
4. Yucel S, Liu W, Cordero D, et al. Anatomical studies of the fibroblast growth factor-10 mutant, Sonic Hedge Hog mutant and androgen receptor mutant mouse genital tubercle. *Adv Exp Med Biol* 2004;545:123-48.
5. Beleza-Meireles A, Lundberg F, Lagerstedt K, et al. FGFR2, FGF8, FGF10 and BMP7 as candidate genes for hypospadias. *Eur J Hum Genet* 2007;15:405-10.
6. Thai HT, Kalbasi M, Lagerstedt K, et al. The valine allele of the V89L polymorphism in the 5-alpha-reductase gene confers a reduced risk for hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6695-8.
7. Petiot A, Perriton CL, Dickson C, et al. Development of the mammalian urethra is controlled by Fgfr2-IIIb. *Development* 2005;132:2441-50.
8. Beleza-Meireles A, Omrani D, Kockum I, et al. Polymorphisms of estrogen receptor beta gene are associated with hypospadias. *J Endocrinol Invest* 2006;29:5-10.
9. Ederly P. Genetics of Hypospadias. *Dialogues in Pediatric Urology* 2007;28:3-5.
10. Willingham E, Baskin LS. Candidate genes and their response to environmental agents in the etiology of hypospadias. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:270-9.
11. Kalfa N, Liu B, Klein O, et al. Genomic variants of ATF3 in patients with hypospadias. *J Urol* 2008;180:2183-8.
12. Fukami M, Wada Y, Miyabayashi K, et al. CXorf6 is a causative gene for hypospadias. *Nat Genet* 2006;38:1369-71.
13. Kalfa N, Liu B, Ophir K, et al. Mutations of CXorf6 are associated with a range of severities of hypospadias. *Eur J Endocrinol*, 2008;159: 453-8.

REPRODUCTION INTERDITE



Hypospadias. Prise en charge chirurgicale

Hypospadias. Surgical management

J. Moscovici*, P. Galinier, A. Le Mandat

Chirurgie Pédiatrique Viscérale, Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9, France

Disponible en ligne sur



www.sciencedirect.com

Mots clés : Hypospadias, Chirurgie

Sous le terme d'hypospadias, on regroupe des situations anatomiques très variées, de la simple anomalie cutanée jusqu'à des atteintes sévères des différents constituants du pénis. Ainsi, sur le plan thérapeutique, les indications peuvent s'étendre de l'abstention pour un défaut cutané mineur jusqu'à l'utilisation de techniques chirurgicales complexes pour les formes sévères [1].

1. L'approche clinique

Prendre en charge un hypospadias, c'est d'abord faire un bilan précis des anomalies anatomiques, celles-ci étant liées à un défaut de développement d'intensité variable des différents tissus de la face inférieure du pénis.

Par définition, il existe tout d'abord une anomalie de situation de l'orifice urétral qui s'ouvre à la face ventrale du pénis, en position variable entre le gland et le périnée. En aval du méat, l'urètre est réduit à une plaque plus ou moins large et plus ou moins longue, le gland étant étalé. Le méat est souvent sténosé, ceci étant habituellement sans conséquence. On peut définir deux grands groupes d'hypospadias, les formes antérieures, distales, les plus fréquentes et les formes postérieures, sévères, plus rares. Dans certains cas cependant, le méat est distal, mais tout l'urètre terminal est anormal, sans corps spongieux, très adhérent à la peau, en fait non utilisable lors de la réparation.

La courbure du pénis est habituelle, le plus souvent simple courbure du gland liée à la rétraction des enveloppes superficielles. La courbure du corps du pénis, plus rare, est secondaire à une rétraction des enveloppes profondes plus ou moins associée à une brièveté de la plaque urétrale ou de l'urètre. Exceptionnellement, la courbure est en relation avec une déformation des corps caverneux.

L'anomalie cutanée est pratiquement constante. Le fourreau est habituellement insuffisant à la face inférieure ce qui contribue à la cassure du gland et entraîne un enfouissement du pénis dans les tissus scrotaux. Le prépuce est généralement ouvert à sa face inférieure et plus ou moins anormal à la face supérieure. Certaines formes sévères s'accompagnent d'un enlèvement du pénis et d'une bifidité scrotale.

2. La place des examens complémentaires

Il n'est actuellement pas envisageable de pratiquer un bilan étiologique chez tous les enfants porteurs d'hypospadias, compte tenu de la fréquence élevée de cette malformation. Il faut cependant toujours garder à l'esprit que l'anomalie génitale peut s'intégrer dans le cadre d'un désordre sévère de la différenciation sexuelle et dans certains cas, il est fondamental, dans une approche pédiatrique multidisciplinaire, de réaliser un bilan endocrinien, génétique et morphologique. Ceci est particulièrement vrai dans les situations suivantes : formes sévères d'hypospadias, anomalie de migration testiculaire associée (notamment testicule impalpable), micropénis, malformations associées, certaines formes familiales.

3. Qui opérer ?

Sauf pour les défauts très mineurs du prépuce et du méat, une intervention doit être proposée à la famille en l'informant longuement sur l'anatomie de la malformation, ses conséquences, les modalités opératoires et post-opératoires et les complications. L'intervention est nécessaire dans les formes postérieures et moyennes en raison des conséquences urinaires et génitales. Dans les formes les plus distales, pour lesquelles le retentissement fonctionnel est moins important et le problème essentiellement esthétique, la famille accepte habituellement l'intervention pour limiter les conséquences psychologiques.

4. Quand opérer ?

Il n'y a pas de consensus sur l'âge minimal d'intervention. Certains opèrent très tôt (3 à 6 mois) mais la plupart des auteurs prévoient l'intervention entre 12 mois et 18 mois, attendant que la première phase de croissance du pénis soit terminée, selon la courbe de Schonfeld. Par contre, il y a un consensus pour ne pas opérer les enfants entre 2 et 4 ans, ceci pour deux raisons intriquées. D'une part, les suites opératoires sont souvent moins simples chez les enfants continents avec de possibles épisodes de rétention source de complications locales. D'autre part, le retentissement psychologique peut être important, l'enfant se sentant agressé et ne comprenant pas les explications qui lui sont fournies.

Dans certains cas, l'intervention sera précédée d'une androgénothérapie, en particulier dans les formes sévères, de façon à obtenir une meilleure taille du pénis et une meilleure trophicité

* Auteur correspondant.

e-mail : moscovici.j@chu-toulouse.fr

des tissus. Elle peut être réalisée par voie intra-musculaire ou par voie percutanée, mais il est important que ce traitement soit fait suffisamment à l'avance par rapport à la chirurgie en raison du rôle inhibiteur de la testostérone sur la cicatrisation [2].

5. Les principes chirurgicaux

Le premier temps opératoire consiste à libérer les enveloppes superficielles à la face ventrale du pénis. Dans la majorité des cas, dans les formes antérieures, ce geste permet d'obtenir une rectitude du pénis et du gland.

S'il persiste une courbure, ce qui permet de vérifier un test d'érection provoquée, l'intervention se poursuivra par l'ablation de tous les tissus fibreux au contact des corps caverneux, éventuellement associée à une section de la plaque urétrale si elle est rétractée. Ce n'est que rarement que l'on doit effectuer un geste complémentaire sur les corps caverneux, soit raccourcissement dorsal, soit allongement ventral.

Il faut ensuite reconstruire l'urètre manquant. L'urétroplastie peut être faite par fermeture directe de la plaque urétrale (intervention de Duplay) éventuellement élargie par la procédure de Snodgrass. On peut réaliser l'urètre en complétant la plaque urétrale par un lambeau cutané, découpé à la face inférieure du fourreau (intervention de Mathieu) ou à la face interne du prépuce (urétroplastie onlay). Parfois, il faut reconstruire toute la circonférence de l'urètre et on peut créer un tube soit par un lambeau pédiculé de peau préputiale (intervention de Duckett) soit par un greffon libre buccal ou vésical. Dans certains cas, l'aspect peut être corrigé par une simple fermeture du gland (balanoplastie), ou par une technique d'avancement du méat.

L'urètre reconstruit est protégé par la fermeture du corps spongieux (spongioplastie) ou/et par un lambeau de tissu sous-cutané pour prévenir l'apparition d'une fistule.

La reconstruction des plans superficiels comprend la fermeture du gland et de la collerette préputiale puis la réparation du fourreau, souvent au moyen de lambeaux de peau préputiale, en remplaçant la jonction péno-scrotale en bonne position. Le prépuce peut parfois être reconstruit.

En raison du caractère hémorragique de l'intervention, il est préférable de mettre un pansement compressif mais non ischémiant pour quelques jours.

Un drainage des urines, éventuellement associé à une anti-bioprophylaxie, est maintenu pour une durée variable selon le chirurgien et la technique utilisée, ce qui conditionne la durée d'hospitalisation. Certaines techniques sont cependant réalisables en hospitalisation de jour, même si un drainage est nécessaire.

Les soins post-opératoires, à domicile, sont réduits à de simples soins d'hygiène, évitant toute macération qui pourrait compromettre la cicatrisation.

La chirurgie de l'hypospadias est habituellement une chirurgie en un temps, mais elle n'est pas dénuée de complications plus ou moins sévères (fistules, sténoses, désunion...), nécessitant une ou plusieurs réinterventions. C'est pourquoi, dans certaines formes sévères ou lors de reprises, certains chirurgiens préfèrent une approche en deux temps, plus sûre, dont les modalités peuvent être très diverses.

6. Conclusion

La chirurgie de l'hypospadias, même pour les formes apparemment simples, reste une chirurgie difficile, minutieuse, devant respecter des principes très précis et nécessitant donc une grande expérience [3].

Son but est d'obtenir à long terme un résultat cosmétique correct (pour le patient et non seulement pour le chirurgien) et un bon résultat fonctionnel tant sur le plan mictionnel que sexuel, sans que la malformation laisse trop de traces sur le plan psychologique.

Ce but n'est pas toujours facile à atteindre, des déboires pouvant survenir même dans des mains très expérimentées.

Références

1. Vaysse P, Moscovici J. Hypospadias. Monographie du Collège National de Chirurgie Pédiatrique. Sauramps Médical, Montpellier, 2003.
2. Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemost* 2003;90:978-85.
3. Chrzan R, Dik P, Klijn AJ, et al. Quality assessment of hypospadias repair with emphasis on techniques used and experience of pediatric urologic surgeons. *Urology* 2007;70:148-52.

Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
www.sciencedirect.com

Mots clés : Corps étrangers, Accidents,
Urgences

Les corps étrangers chez l'enfant en oto-rhino-laryngologie

ENT foreign bodies in children

M.-N. Calmels*, C. Bergès

*Service d'oto-rhino-laryngologie et d'otoneurologie, Hôpital Purpan, Place du Dr-Baylac,
31059 Toulouse cedex, France*

Les corps étrangers (CE) chez l'enfant représentent une pathologie fréquemment rencontrée en pratique ORL d'urgence. Les symptômes et la prise en charge diffèrent en fonction de leur nature et de leur localisation tant dans le délai nécessaire de la prise en charge que dans les complications éventuelles. Le diagnostic est avant tout clinique et le traitement est le plus souvent rapide et efficace. L'urgence vitale concerne principalement certaines localisations pharyngées et les localisations laryngées qui nécessitent des gestes adaptés et une prise en charge dans les plus brefs délais.

1. Localisations otologiques

Les CE otologiques sont fréquemment rencontrés chez l'enfant. Leur découverte peut-être fortuite au cours d'un examen otoscopique de routine mais il peut s'agir, également, de patients adressés en urgence pour otalgie, otorragie ou otorrhée. Les complications dépendent du mécanisme de pénétration et de la nature du corps étranger. Les otalgies les plus vives sont provoquées par les insectes vivants et nécessitent une extraction rapide. Des nécroses tympaniques ont été décrites à long terme au contact de piles bouton. Les autres CE sont la plupart du temps peu symptomatiques en l'absence de manipulations intempestives. Le traitement consiste en leur extraction la plus atraumatique possible et un bilan des lésions du conduit et du tympan éventuellement associées. Ce traitement est dans la majorité des cas aisé mais nécessite un matériel adapté qui n'est souvent disponible que dans le cadre d'une prise en charge spécialisée [1]. L'extraction du CE est le plus souvent possible au cours d'un examen otoscopique simple, on peut cependant être amené à effectuer ce geste sous anesthésie locale pouvant être associée au MEOPA ou plus souvent chez l'enfant sous anesthésie générale. En présence de lésions tympaniques ou du conduit une éviction aquatique stricte et l'application de gouttes auriculaires peuvent être nécessaires.

2. Localisations rhinopharyngées

Les CE du rhinopharynx sont également fréquents chez l'enfant et de nature diverse [2]. Il peut s'agir de fragments de jouets, de fragments alimentaires ou de textile.

Les symptômes associent gêne respiratoire et épistaxis. En cas de CE passé inaperçu, une rhinorrhée unilatérale fétide apparaît en quelques jours et doit faire évoquer ce diagnostic en priorité chez l'enfant. Une rhinoscopie antérieure associée à une nasofibroscope sous anesthésie locale permet le diagnostic et le plus souvent de guider l'extraction. Les complications infectieuses locales, le risque d'épistaxis par ulcération muqueuse ainsi que le risque d'inhalation nécessite une prise en charge dès le diagnostic posé. D'autre part, des concrétions calcaires peuvent se déposer autour du corps étranger et augmenter son volume rendant alors son extraction très difficile : il s'agit de rhinolithes.

L'extraction des CE rhinopharyngés peut être rendue difficile par une mauvaise coopération de l'enfant et peut nécessiter une anesthésie générale. On utilise de préférence un instrument recourbé (curette...) placé en aval du CE afin d'éviter de le pousser vers le cavum.

3. Localisations oropharyngées

Il s'agit le plus fréquemment de CE alimentaires qui s'impactent dans l'oropharynx au cours de la déglutition, mais il peut s'agir aussi de débris souillant des plaies par traumatisme externe. L'arête de poisson est le corps étranger le plus souvent retrouvé dans environ 40 % des cas selon Jones et al. [3]. La symptomatologie est dominée par la douleur qui s'aggrave à la déglutition. Elle peut être accompagnée d'une hypersialorrhée et d'une dysphagie.

L'examen clinique minutieux permet de visualiser le CE qui peut être plus ou moins enfoncé dans les tissus mous. La palpation douce des loges amygdaliennes et de la base de la langue peut aider au diagnostic qui peut également nécessiter une laryngoscopie indirecte souvent très difficile chez l'enfant, ou une fibroscopie souple sous anesthésie locale. Lorsque le CE n'est pas visualisé, il peut être nécessaire de reconvoquer le patient à 48 heures pour juger de l'évolution des symptômes et renouveler l'examen clinique. En présence d'une plaie associée, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de signes infectieux locaux ou de voisinage et une radiographie cervicale et thoracique peut s'imposer à la recherche d'un emphysème cervical ou d'un éventuel pneumomédiastin.

Les complications sont principalement infectieuses et leur fréquence augmente avec l'âge et le délai de prise en charge (4,8 % avant 10 ans contre 12,6 % après [4]). Il s'agit d'abcédations para ou rétro-pharyngées et plus rarement de fasciite nécrosante, de médiastinite, de bronchopneumopathie ou de complications neurologiques.

* Auteur correspondant.
e-mail : calmels.mn@chu-toulouse.fr

Leur extraction est réalisée le plus souvent à la pince sous contrôle de la vue avec ou sans anesthésie locale. L'utilisation d'un nasofibroscope équipé d'une pince à préhension est une bonne solution alternative dans les cas de CE sans plaie profonde et de petite taille. Une localisation plus profonde peut nécessiter une endoscopie sous anesthésie générale. En cas de plaie associée une antibiothérapie active sur les cocci G + doit être administrée associée à des bains de bouche si l'âge de l'enfant le permet.

4. Localisations hypopharyngées

De même que les CE oropharyngés, ils sont le plus souvent de nature alimentaire et se fichent dans l'hypopharynx au cours de la déglutition. Ils sont plus fréquents chez les enfants présentant des troubles de la déglutition ou du comportement alimentaire. Les localisations les plus fréquemment retrouvées sont la région rétro-crico-arythénoïdienne, les sinus piriformes et la paroi hypopharyngée postérieure. La douleur est le plus souvent violente d'emblée au passage du bol alimentaire puis peut être suivie par une odynophagie. La dysphagie peut aller jusqu'à l'aphagie et peut-être associée à une hypersialorrhée. Les signes d'obstruction laryngée (dysphonie, dyspnée inspiratoire) sont rares de même que les hémorragies.

La nasofibroskopie sous anesthésie locale permet le diagnostic direct ou retrouve des signes indirects évocateurs comme un œdème localisé ou une stase salivaire importante. La palpation cervicale doit être réalisée à la recherche d'un emphysème cervical. Une radiographie cervicale et thoracique est indispensable pour mettre en évidence le CE s'il est radio-opaque et permet d'éliminer la présence d'air dans l'espace pré-vertébral (signe de Minigerrode) qui signe une perforation pharyngée. Il est parfois difficile de localiser le CE sur la radiographie, ce dernier pouvant se superposer à d'éventuelles calcifications physiologiques [5].

Les complications sont principalement infectieuses à type d'abcès, de cellulite cervicale et de médiastinite.

L'extraction de ces CE nécessite dans la plupart des cas une endoscopie sous anesthésie générale en utilisant le pharyngoscope rigide. Elle doit être douce et prudente afin de ne pas aggraver d'éventuelles lésions sous jacentes. Dans le cas des CE de petite taille, comme dans l'oropharynx, l'ablation à la pince à l'aide d'un nasofibroscope avec canal opérateur est parfois possible. S'il existe une plaie sous jacente on peut être amené à placer une sonde naso-gastrique pour une cicatrisation dirigée. En cas de complication infectieuse (prise en charge tardive) une cervicotomie peut s'imposer pour un drainage ou une éventuelle suture.

5. Localisations laryngées

Il s'agit de la localisation la plus redoutée des CE en pratique ORL car elle est source de morbidité et de mortalité en particulier chez l'enfant de moins de 3 ans. Ce diagnostic doit être évoqué devant toute détresse respiratoire aiguë de l'enfant et nécessite une prise en charge en extrême urgence.

La fréquence des CE des voies aériennes chez l'enfant augmente dès l'acquisition de la préhension avec un pic autour de 2 ans [6]. Lorsque la mastication est devenue plus efficace après 3 ans, leur fréquence diminue.

Les CE laryngés et trachéo-bronchiques sont la conséquence d'une fausse route avec mise en défaut du réflexe protecteur des voies aériennes par la contraction des bandes ventriculaires qui

est favorisé par une inspiration brusque et profonde. Le réflexe évacuateur laryngé entraîne une contraction ou spasme laryngé qui peut persister après le passage du CE et le contact du CE avec la muqueuse trachéale, une toux quinteuse laissant une reprise inspiratoire difficile : l'ensemble constitue le syndrome de pénétration qui peut varier de quelques minutes à plusieurs heures [7]. Dans la grande majorité des cas, l'entourage est témoin de cet épisode qui peut être plus ou moins stéréotypé et qui peut aboutir soit à une gêne respiratoire mineure soit, dans les cas de CE obstructifs à un syndrome asphyxique majeur. Les signes cliniques associés sont variables en fonction de la localisation du CE. Une localisation vestibulaire peut être évoquée devant une dyspnée inspiratoire associée à une voix étouffée et un stridor et peut provoquer une dysphagie associée avec hypersialorrhée. Au niveau glottique il s'agit d'une bradypnée inspiratoire avec tirage, stridor et dysphonie associés. Dans le cas des CE trachéaux, la toux est souvent au premier plan associée à un cornage, un bruit respiratoire en clapet, la symptomatologie pouvant être positionnelle. Chez l'enfant, selon les séries, la localisation glottique des CE varie de 1 à 8,9 % et la localisation trachéale de 3 à 61 % [8]. Une fois la glotte franchie, le CE migre le plus souvent sous l'effet de facteurs intrinsèques (forme, volume, nature, consistance, surface) et extrinsèques (pesanteur, violence et efficacité de l'aspiration et de la toux).

Les complications immédiates sont d'ordre vital avec l'asphyxie nécessitant des mesures de reperméabilisation des voies aériennes en extrême urgence. Il s'agit le plus souvent de localisations glottiques ou sous-glottiques avec impaction. Un œdème laryngé ou sous-glottique favorisé par l'endoscopie peut également aggraver les symptômes. Les plaies pariétales avec emphysème cervical et pneumothorax ou pneumomédiastin sont plus rares dans les cas des atteintes trachéales.

La prise en charge est extrêmement urgente dans les cas d'asphyxie aiguë et repose sur la manœuvre de Heimlich qui est réalisée le plus souvent au domicile avant le transfert hospitalier. L'extraction en urgence du CE dans les autres cas nécessite une équipe médicale entraînée et repose sur la laryngoscopie et l'endoscopie trachéo-bronchique. La trachéotomie ne doit rester qu'exceptionnelle puisqu'elle ne concerne que les cas de CE glotto-sous-glottiques impactés qui sont le plus souvent accessibles au laryngoscope.

6. Conclusion

Les CE chez l'enfant en pratique clinique ORL sont fréquents et le plus souvent de diagnostic aisé. Leur prise en charge nécessite un matériel adapté et des médecins entraînés afin d'éviter les complications éventuelles [9]. Ils peuvent avoir des conséquences dramatiques dans leurs localisations pharyngo-laryngées. La prévention reste la première arme du thérapeute et passe par la sensibilisation des parents.

Références

1. Sing GB, Sidhu TS, Sharma A, et al. Management of aural foreign body: an evaluative study in 738 cases. *Am J Otolaryngol* 2007;28:87-90.
2. Kalan A, Tariq M. Foreign bodies in the nasal cavities: a comprehensive review of aetiology, diagnostic pointers and therapeutic measures. *Postgrad Med J* 2000;76:484-7.
3. Jones NS, Lannigan FJ, Salamaya NY. Foreign bodies in the throat: a prospective study of 388 cases. *J Laryngol Otol* 1991;105:104-8.

4. Shing B, Kantu M, Har EG, et al. Complications associated with 327 foreign bodies of the pharynx, larynx and esophagus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:301-4.
5. Silva AB, Muntz HR, Clary R. Utility of conventional radiography in the diagnosis and management of pediatric airway foreign bodies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:834-8.
6. Reilly JS. Airway foreign bodies. Update and analysis. *Int Anesthesiol Clin* 1992;4:49-55.
7. Traissac L, Attali JP. Notre expérience sur les corps étrangers laryngo-trachéo-bronchiques de l'enfant. A propos de 113 cas. *J Fr ORL* 1981;30:575-9.
8. Lescane E, Soin C, Ployet MJ, et al. Corps étrangers laryngo-trachéo-bronchiques. *Enc Med Chir (Elsevier Paris) Oto-rhino-laryngologie* 1997;20-730-A-10, 10 p.
9. Kumar S. Management of foreign bodies in the ear, nose and throat. *Emerg Med Australas* 2004;16:17-20.

REPRODUCTION INTERDITE



Corps étrangers trachéo-bronchiques chez l'enfant

Tracheobronchial foreign body in children

A. Zineddine^{1,2*}, W. Gueddari¹, A. Abid²

¹Service d'Accueil des Urgences Pédiatriques, Hôpital d'Enfants, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

²Service des Maladies Infectieuses Pédiatriques, Hôpital d'Enfants, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Disponible en ligne sur



Mots clés : Accidents, Corps étrangers, Endoscopie bronchique, Détresse respiratoire

L'inhalation accidentelle d'un corps étranger (CE) solide au niveau des voies respiratoires inférieures constitue un accident domestique fréquent chez l'enfant, surtout dans la tranche d'âge de 1 à 3 ans. Cet accident d'inhalation peut, dans l'immédiat, engager le pronostic vital en cas d'enclavement pharyngo-laryngé ou sous-glottique. En cas d'enclavement bronchique diagnostiqué tardivement le CE peut entraîner des complications et des séquelles respiratoires à long terme. D'où l'intérêt d'un diagnostic et d'une extraction précoces des CE.

Le syndrome de pénétration (SP) est l'élément clinique clé d'un diagnostic précoce. Sa constatation doit conduire, dès que possible, au seul geste à la fois diagnostique et thérapeutique : l'endoscopie bronchique. Les données de l'examen clinique et la radiographie thoracique aident souvent au diagnostic, mais peuvent être tout à fait normales devant d'authentiques inhalation de CE trachéo-bronchiques, surtout dans les premières heures après l'accident.

1. Le syndrome de pénétration

La pénétration accidentelle d'un CE à travers la filière laryngo-trachéale entraîne une symptomatologie respiratoire bruyante faite d'un accès de suffocation plus ou moins associé à une cyanose et suivi d'une toux quinteuse.

Le SP résulte de la mise en jeu de deux réflexes de défense des voies respiratoires laryngo-trachéales : le spasme laryngé de fermeture (correspond au passage laryngé du CE), et la toux irritative d'expulsion du CE (correspond au passage trachéal du CE).

Ces deux éléments doivent être recherchés pour retenir le diagnostic du SP « complet » ou « certain ». En effet, souvent le spasme laryngé de fermeture peut être suffisant pour empêcher le passage du CE en sous glottique. Il se traduit par un épisode de suffocation plus ou moins long sans quinte de toux et l'enfant redevient normal après cet épisode. Dans ce cas, le CE peut être soit expulsé par la bouche soit dégluti. Ainsi, un épisode de suffocation sans quinte de toux doit être considéré comme un SP « incomplet » ou « douteux ». Il ne doit pas avoir la même valeur sémiologique que le SP « certain ».

Lors de l'inhalation d'un CE, le SP est habituel puisqu'il ne fait que traduire le passage du CE à travers la filière laryngo-trachéale. Mais l'absence de témoins adultes explique que le SP peut manquer

à l'interrogatoire de l'entourage. Parfois le SP est négligé par l'entourage qui ne le rapporte pas spontanément surtout quand le délai entre le SP et la consultation est prolongé. D'où l'intérêt de la recherche systématique du SP chez tout enfant présentant une symptomatologie respiratoire non expliquée ou n'évoluant pas comme prévu.

2. Signes cliniques

Les signes cliniques les plus évocateurs d'une inhalation d'un CE chez un enfant ayant présenté un SP sont : accès de toux, sibilants surtout s'ils sont unilatéraux, et diminution unilatérale des murmures vésiculaires. L'association d'un SP et d'un ou de plusieurs de ces signes cliniques est hautement évocatrice de l'inhalation d'un CE [1, 2].

Il faut savoir évoquer la possibilité d'inhalation d'un CE et indiquer une endoscopie bronchique malgré l'absence d'un SP devant toute « bronchiolite » ou « asthme » ne répondant pas au traitement ou récidivant rapidement après l'arrêt du traitement, et devant toute « crise d'asthme sévère » d'installation brutale nécessitant l'hospitalisation en réanimation chez un enfant qui n'est pas connu et suivi pour un asthme [3].

Les affections et les signes respiratoires chroniques devant aussi faire évoquer une inhalation de CE en l'absence d'autres étiologies sont : une toux persistante et/ou récidivante, une pneumonie persistante et/ou récidivante au même endroit, ou une bronchorrhée chronique, et ce d'autant plus qu'il existe un trouble de ventilation à la radiographie du thorax (RT). Il faut alors rechercher un SP non rapporté spontanément par les parents et indiquer une endoscopie respiratoire.

3. Examen radiologique

Chez un enfant hautement suspect d'inhalation de CE (c'est-à-dire présentant un SP et des signes cliniques évocateurs), la radio thoracique de face renforcera le diagnostic de CE en visualisant un CE radio-opaque ou un trouble de ventilation à type d'emphysème obstructif ou d'atélectasie. Cependant, une radio normale n'élimine pas une inhalation d'un CE [4] et la réalisation d'artifices de radiologie (radiographies en inspiration et expiration (difficiles à réaliser à cet âge), ou son équivalent, radiographie en décubitus latéral droit et gauche, ou l'examen sous amplificateur de brillance) n'aura aucun apport décisionnel sur la prise en charge, car de toute

* Auteur correspondant.
e-mail : azineddine@gmail.com

façon, l'endoscopie respiratoire doit être faite quel que soit l'aspect radiologique.

Cependant quand le SP est passé inaperçu, et devant des tableaux cliniques évoquant l'inhalation de CE, la réalisation de ces artifices radiologiques peut aider au diagnostic en montrant un « piègeage » d'air non visualisé sur une radio de thorax en inspiration.

4. Endoscopie respiratoire

L'endoscopie respiratoire est le seul geste qui, en explorant la totalité de l'arbre trachéo-bronchique, peut infirmer ou confirmer la présence d'un CE et permettre son extraction. La bronchoscopie sous anesthésie générale, qui est actuellement parfaitement codifiée chez l'enfant, est considérée comme la technique de choix pour extraire un CE. Elle permet à la fois un bon éclairage, la possibilité d'une bonne assistance respiratoire et surtout l'introduction facile et confortable de pinces d'extraction et de sondes d'aspiration. Ce geste doit être confié à des opérateurs expérimentés, assistés dans la mesure du possible par des anesthésistes ayant une compétence dans l'anesthésie de l'enfant et dans l'anesthésie pour CE.

L'endoscopiste a comme seul objectif l'extraction du CE, alors que l'anesthésiste doit assurer une oxygénation et une ventilation correctes pendant toute la durée du geste d'endoscopie, éviter le laryngospasme et prévenir les troubles du rythme cardiaque. C'est dire la nécessité d'une bonne communication durant le geste d'endoscopie entre les deux intervenants. L'expérience de l'anesthésiste participe pleinement à la sérénité de l'endoscopiste d'autant plus que l'extraction se déroule dans un contexte d'extrême urgence.

La bronchoscopie rigide présente un certain nombre d'incidents en particulier le laryngospasme et l'œdème laryngé. Le laryngospasme survient lors de l'intubation si l'enfant n'est pas suffisamment prémédiqué et l'œdème laryngé survient surtout si l'enfant est jeune (moins de 12 mois) et surtout si l'extraction nécessite plusieurs réintubations dans les cas d'extraction du CE en plusieurs morceaux. L'œdème laryngé peut parfois nécessiter, malgré la nébulisation d'adrénaline, une intubation et un court séjour (en général inférieur à 24 heures) en unité de soins intensifs. D'où l'intérêt d'associer à l'anesthésie générale une pulvérisation de lidocaïne à 2 % sur les cordes vocales pour diminuer le risque de laryngospasme [5, 6] et d'associer au début ou au cours de la bronchoscopie rigide une corticothérapie systématique en cas de facteurs prédisposant à l'œdème laryngé.

Etant donné ces incidents, et le fait que la bronchoscopie rigide reste un examen assez lourd, nécessitant une hospitalisation et une anesthésie générale, et pour diminuer le nombre de bronchoscopies rigides négatives, deux stratégies de prise en charge ont été proposées par certaines équipes.

La première stratégie est de faire systématiquement une fibroscopie respiratoire devant toute suspicion d'inhalation de CE et de n'indiquer la bronchoscopie qu'en cas de fibroscopie positive. Cette attitude alourdit la prise en charge des enfants hautement suspects d'inhalation de CE car la majorité auront une fibroscopie puis une bronchoscopie, et elle est dangereuse en cas de détresse respiratoire. La deuxième stratégie est de réaliser l'extraction du CE par fibroscopie mais sous anesthésie générale et après intubation. L'équipe qui avait proposé cette stratégie recommande de ne la faire que dans des centres où on peut faire une bronchoscopie en cas de besoin [7]. Cette stratégie ne présente pas de réels avantages

par rapport à la bronchoscopie puisqu'elle n'évite ni l'anesthésie générale ni l'hospitalisation et présente plus de risques.

Ces deux stratégies font opposer les deux méthodes endoscopiques alors qu'elles sont complémentaires. Chacune a ses avantages et ses inconvénients en fonction de chaque cas clinique. L'indication de l'une ou de l'autre méthode endoscopique doit être bien codifiée dans un algorithme de prise en charge que chaque équipe doit établir en fonction de son expérience [1, 2] (Tableau I).

Tableau I
Indications de la bronchoscopie ou de la fibroscopie devant une suspicion d'inhalation de CE

Indications de la bronchoscopie

SP associé à une détresse respiratoire

SP associé à des SC évocateurs (accès de toux, sibilants surtout si unilatéraux, diminution unilatérale des MV)

SP associé à des SR évocateurs (emphysème localisé, atelectasie)

CE radio-opaque

Indications de la fibroscopie

Autres tableaux cliniques évocateurs d'inhalation de CE

Si CE inaccessible à la bronchoscopie

Si doute sur CE résiduel après bronchoscopie

SP : syndrome de pénétration. SC : signes cliniques. SR : signes radiologiques.
MV : murmures vésiculaires

5. Prise en charge des CE obstructifs asphyxiants

L'enclavement d'emblée du CE entre les cordes vocales ou dans la région sous-glottique, entraîne immédiatement un tableau respiratoire dramatique, véritable urgence vitale. Cette situation impose en extrême urgence, sur le lieu même de l'accident, des manœuvres de sauvetage : la manœuvre de Heimlich ou la manœuvre de Mofenson pour les petits nourrissons. Ces techniques ne doivent pas être faites si l'enfant n'est pas en état d'asphyxie aiguë. Ainsi une toux quinteuse doit être respectée, son efficacité est toujours supérieure à celle d'une manœuvre externe [5].

À l'issue de ces tentatives, et si l'enfant reprend sa respiration, il faut essayer de dégager les voies aériennes en vérifiant si le CE est extirpable sous contrôle de la vue. Si l'enfant reste toujours asphyxique après le premier essai, il faut le répéter une à deux fois en attendant les secours médicalisés.

À l'arrivée des secours ou en milieu hospitalier et en absence de l'endoscopiste, il faut pratiquer une laryngoscopie directe (geste que tout médecin qui prend en charge les urgences pédiatriques doit maîtriser). Si le CE est vu à la laryngoscopie, il faut l'extraire à l'aide de la pince de Magill. Si le CE n'est pas vu à la laryngoscopie, il est très probablement localisé en sous glottique, il faut alors intuber l'enfant et tenter de pousser le CE dans l'une des bronches principales. En cas d'échec, on peut essayer de court-circuiter la région sous glottique par un abord trachéal. D'abord par un cathéter trachéal percutané à partir duquel on peut effectuer une ventilation avant d'effectuer un geste chirurgical plus élaboré (cricothyroïdectomie ou même trachéotomie). Ces gestes ne peuvent être réalisés que par un opérateur entraîné et comportent d'importants risques de complications.

6. Prise en charge des CE non asphyxiants en dehors d'un centre spécialisé

La prise en charge dépendra de l'anamnèse et de l'état clinique. En cas de SP associé à une détresse respiratoire, il faut adresser l'enfant en urgence dans un centre spécialisé où une bronchoscopie peut être faite en toute sécurité. Ce transfert doit être assuré en respectant la position du patient, assise ou demi-assise, dans les bras de ses parents et en administrant si nécessaire une oxygénothérapie (lunette ou masque). Un monitoring de surveillance doit être assuré, surtout une oxymétrie transcutanée. Il faut proscrire toute mobilisation inutile et ne pas faire de bilan biologique ni radiologique qui ne feront que retarder la prise en charge.

En cas de SP sans détresse respiratoire, une simple radio thoracique de face peut être réalisée et l'enfant doit être adressé dans un centre spécialisé quel que soit le résultat de cette radio.

En cas de symptomatologie respiratoire évoquant la possibilité d'inhalation d'un CE (voir ci-dessus), un bilan radiologique comportant une radio thoracique en inspiration et expiration ou en décubitus latéral droit et gauche et/ou un examen sous scolie peut être réalisé, puis l'enfant doit être adressé dans un centre spécialisé.

7. Évolution après extraction du CE

Le risque de complications pneumologiques des CE trachéo-bronchiques ne doit pas être ignoré. En effet l'ablation des CE ne clôt pas toujours l'histoire de la maladie [8]. Le risque le plus fréquent est celui des bronchectasies. Ce risque est d'autant plus fréquent que le délai de séjour du CE est long et l'obstruction est complète. Malgré un nombre important de publications sur l'inhalation de CE, les séquelles à long terme ont été peu rapportées. Dans une étude en 2002, le délai d'extraction était le facteur le plus important dans l'apparition de séquelles. Aucune complication n'était notée si le CE était enlevé dans les 24 heures. En revanche, 25 % des enfants dont l'extraction du CE avait été réalisée après 30 jours, avaient développé des bronchectasies [9]. C'est dire l'intérêt d'un suivi par un pneumo-pédiatre après extraction d'un CE.

8. Conclusion

Il faut insister sur le diagnostic et l'extraction précoces d'un CE pour éviter le risque de séquelles à long terme. La valeur sémiologique du SP et l'indication d'une endoscopie respiratoire devant toute suspicion d'inhalation de CE restent capitales. Le meilleur moyen de diminuer leur fréquence est de sensibiliser le grand public à cette pathologie et d'améliorer les normes des jouets.

Références

1. Righini CA, Morel N, Karkas A, et al. What is the diagnostic value of flexible bronchoscopy in the initial investigation of children with suspected foreign body inhalation? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1383-90.
2. Martinot A, Closset M, Marquette CH, et al. Indications for flexible versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign-body inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1676-9.
3. Rouillon I, Charrier JB, Devictor D, et al. Lower respiratory tract foreign bodies: A retrospective review of morbidity, mortality and first aid management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1949-55.
4. Zineddine A, Abid A. Corps étrangers trachéo-bronchiques chez l'enfant. Aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Maghr Pediatr* 1995;3:143-9.
5. Granry JC, Monrigal JP, Dubin J, et al. Corps étrangers des voies aériennes. SFAR éd. Conférences d'actualisation, 40^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier 1999.
6. Friedman EM. Tracheobronchial foreign bodies. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:179-85.
7. Swanson KL, Prakash UB, Midthun DE, et al. Flexible bronchoscopic management of airway foreign bodies in children. *Chest* 2002;121:1695-700.
8. Khiati M, Couvreur J. Corps étrangers bronchiques, aspects actuels et pronostic à long terme. *Médecine Infantile* 1984;91:225-34.
9. Karakoc F, Karadag B, Akbenliog C, et al. Foreign body aspiration: What is the outcome? *Pediatr Pulmonol* 2002;34:30-6.

Corps étrangers digestifs chez l'enfant

Digestive foreign bodies in children

J.-P. Olives^{1*}, M. Bellaïche², L. Michaud³

¹Unité de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital des Enfants, Toulouse, France

²Service de Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Robert-Debré, Paris, France

³Unité de Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition, Clinique de Pédiatrie et Centre de Référence des affections congénitales et malformatives de l'œsophage, Hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Accidents, Corps étrangers, Fibroscopie digestive

Les ingestions de corps étrangers (CE) chez l'enfant surviennent majoritairement avant l'âge de 5 ans. Dix pour cent des enfants récidivent au moins une fois. L'incidence de l'ingestion de CE chez l'enfant ne peut être correctement estimée car beaucoup d'enfants avalent des objets sans que l'ingestion soit connue. Cependant, si la plupart des CE ingérés traversent le tractus digestif sans manifestation clinique ni complication, 10 à 20 % d'entre eux doivent être extraits par voie endoscopique et moins d'1 % nécessitent un traitement chirurgical en raison d'une complication majeure (obstruction, perforation, abcès). Les pièces de monnaie sont les CE digestifs les plus fréquemment retrouvés chez l'enfant. Les autres objets souvent ingérés sont les jouets ou morceaux de jouets, les objets pointus ou coupants (épingles, clous, lames de rasoir), les piles, et plus rarement les CE alimentaires (os, arêtes de poisson) [1, 2].

1. Symptomatologie clinique

Le CE ingéré peut s'incarcérer à plusieurs endroits tout au long du tractus digestif. Les symptômes secondaires à l'ingestion d'un CE dépendent de l'âge du patient, de ses antécédents médico-chirurgicaux, de la taille et de la localisation du CE et/ou de la survenue d'une complication secondaire à l'ingestion. L'ingestion d'un CE peut entraîner lorsqu'il reste bloqué dans l'œsophage, une douleur cervicale ou rétro-sternale, une odynophagie, une dysphagie aiguë, un refus alimentaire, une hypersialorrhée, des vomissements, une toux ou une détresse respiratoire. L'enfant peut cependant rester asymptomatique, même en cas de CE œsophagien. Le blocage prolongé d'un CE œsophagien peut être aussi à l'origine de difficultés alimentaires, de mauvaise croissance pondérale, ou de pneumopathies récidivantes [2]. En l'absence de complication, les CE qui siègent dans l'estomac sont le plus souvent asymptomatiques.

2. Diagnostic

La majorité des CE ingérés sont radio-opaques, visibles sur une radiographie du cou, du thorax ou de l'abdomen.

Exceptionnellement, en cas de doute concernant la localisation d'un CE gastrique ou intestinal, l'ingestion d'une faible quantité de produit de contraste hydrosoluble peut aider à son repérage. Le recours à d'autres examens d'imagerie (échographie, tomodynamométrie, IRM) n'est habituellement pas nécessaire.

Lorsque le CE est radio-transparent, une endoscopie digestive haute peut confirmer sa présence dans l'œsophage, l'estomac ou le duodénum. Si le CE n'est pas visualisé, la possibilité d'ingestion d'un CE radio-transparent ne peut pas être écartée, car il peut avoir migré dans le tractus digestif inférieur.

3. Conduite à tenir en cas d'ingestion de corps étranger digestif

La décision d'extraction du CE dépend, à la fois, de sa taille, de sa nature (toxique ou non), de son caractère (traumatisant ou non), de sa localisation (œsophagienne, gastrique ou intestinale), mais également de la symptomatologie présentée par l'enfant [1, 3].

3.1. Corps étrangers œsophagiens

Le principal risque lié au blocage d'un CE dans l'œsophage est la survenue d'ulcérations œsophagiennes, secondaires au péristaltisme œsophagien, qui peuvent se compliquer de sténose ou de perforation. Un CE œsophagien peut être à l'origine d'une gêne respiratoire chez le nourrisson et plus rarement d'une asphyxie. Il est nécessaire de retirer par voie endoscopique en urgence tout CE, même non traumatisant (« mousse »), bloqué dans le tiers supérieur ou le tiers moyen de l'œsophage. Il en est de même s'il s'agit d'un CE traumatisant, quelle que soit sa position œsophagienne, ou si l'enfant présente des manifestations faisant craindre une complication aiguë (douleur, thoracique, hématurie, hyperthermie). Si le CE œsophagien est mousse et de petite taille et ne peut être extrait facilement, il peut être poussé dans l'estomac.

Si le CE est localisé au niveau du tiers inférieur de l'œsophage, qu'il n'est pas traumatisant et que l'enfant est totalement asymptomatique, une surveillance clinique et radiologique est proposée en milieu hospitalier pour une durée maximale de 12 heures, car la plupart des CE mousses du bas œsophage passent naturellement dans l'estomac. Environ 30 % des pièces localisées au niveau du bas œsophage passent spontanément sans complication [2].

* Auteur correspondant.
e-mail : olives.jp@chu-toulouse.fr

3.2. Corps étrangers intra-gastriques

Compte tenu du risque de perforation en cas de migration dans le tube digestif, les CE intra-gastriques sont extraits en urgence s'ils sont de grande taille (diamètre supérieur à 20 mm, longueur supérieure à 3 cm avant un an et 5 cm après 1 an), toxiques, caustiques et/ou potentiellement traumatisants (pointus ou tranchants). En effet, en cas d'ingestion d'un objet tranchant ou pointu, le risque de complication augmente de moins de 1 % à plus de 30 %.

Les autres CE intra-gastriques non traumatisants de petite taille, non caustiques ou non toxiques (pièce de monnaie, bille..) ne sont enlevés qu'en cas de persistance dans l'estomac 3 à 4 semaines après leur ingestion chez un enfant asymptomatique, ou plus rapidement s'ils sont à l'origine d'une symptomatologie de type ulcéreuse ou d'obstruction pylorique. Le transit spontané permet le plus souvent l'élimination d'un CE intestinal [1,2].

3.3. Les piles électriques et les aimants

L'ingestion d'une pile bouton justifie une attitude particulière. Ces piles peuvent être à l'origine de quatre types de lésions : brûlures électriques par courant de faible voltage, brûlures chimiques liées à la libération de substances caustiques (soude, potasse, sels de métaux lourds, chlorure d'ammonium), lésions de nécrose par compression, et enfin risque d'intoxication dû à l'absorption de substances toxiques contenues dans les piles. L'exposition prolongée de la pile au contact de l'acidité gastrique peut augmenter le risque de fuite du contenu de la pile. Sur la radiographie d'abdomen sans préparation, l'ouverture de la pile se traduit par un halo radio-opaque ou quelques gouttelettes éparses. Même si les complications liées à l'ingestion de piles bouton sont rares, des complications digestives sévères (fistules trachéo-œsophagiennes, perforations intestinales) ont été rapportées [4].

Les piles intra-œsophagiennes, quelle que soit leur position dans l'œsophage, doivent être extraites en urgence, en raison de la gravité potentielle des complications (ulcération et perforation œsophagienne, sténose cicatricielle secondaire). Pour les piles intra-gastriques, la conduite à tenir est controversée. Les piles gastriques doivent être extraites si elles restent en position intra-gastrique plus de 24 heures, voire en urgence en cas de symptômes cliniques [4, 5]. L'utilisation d'une sonde aimantée peut faciliter leur extraction, mais une endoscopie oeso-gastrique est de toute façon nécessaire pour rechercher d'éventuelles lésions muqueuses [6]. En cas de localisation intestinale et en l'absence de symptôme, une simple surveillance clinique et l'inspection des selles au domicile sont proposées jusqu'à l'évacuation spontanée de la pile. L'ingestion de piles de format « bâton » est plus rare : si elles siègent dans l'estomac elles doivent être retirées en raison du risque d'obstruction pylorique ou duodénale.

L'ingestion d'aimants ou d'objets aimantés doit être considérée avec une particulière attention. L'ingestion d'un aimant unique ne pose pas habituellement de problème particulier s'il ne reste pas bloqué dans l'œsophage. Par contre, l'ingestion de plusieurs aimants, ingérés ensemble ou sur une période rapprochée, expose à des risques de compression des parois intestinales secondaire à l'attraction de deux aimants, pouvant conduire à des nécroses des parois du grêle, des perforations et/ou des fistules. En cas d'ingestion simultanée de plusieurs aimants, ceux-ci doivent être extraits en urgence lorsqu'ils sont localisés dans l'estomac [7]. Si les aimants sont localisés dans l'intestin, une surveillance clinique et radiologique est nécessaire pouvant conduire, si nécessaire, à une laparotomie.

3.4. Les bézoards

Les bézoards sont des concrétions de substances ingérées se formant dans le tube digestif, habituellement dans l'estomac. Ils sont de nature diverse : lactobézoards, phytobézoards composés de substances végétales non digérées, trichobézoards composés de cheveux ou de fibres textiles. L'extraction endoscopique du trichobézoard chez l'enfant est le plus souvent impossible du fait de la taille du corps étranger et de l'impossibilité de la fragmenter, et dangereuse du fait de la nécessaire répétition des manœuvres endoscopiques, ce qui conduit alors à une extraction chirurgicale [8].

Les lactobézoards observés chez les nourrissons sont dus à une dilution insuffisante des laits en poudre ou une concentration excessive d'épaississants.

4. Technique d'extraction des CE digestifs

En cas de CE gastrique ou œsophagien, quelle que soit sa nature, les vomissements provoqués sont inefficaces et dangereux, et sont formellement proscrits. La prescription d'émétiques peut conduire au reflux du CE de l'estomac vers l'œsophage ou les voies respiratoires et est également contre-indiquée.

Le retrait du CE par voie endoscopique, sous anesthésie générale, reste la technique de référence qui permet la visualisation de la muqueuse œsophagienne et gastrique et de lésions potentielles induites par le CE, ainsi que la réalisation de gestes précis sous contrôle de la vue [9]. L'endoscopie permet également le diagnostic de lésions ou de pathologies sous-jacentes à l'origine de l'incarcération du CE digestif (sténose, diverticule, œsophagite à éosinophiles). De multiples accessoires sont disponibles pour faciliter l'extraction : pinces, sondes aimantées, anses coulissantes, sondes à ballonnets et capuchons protecteurs [1, 3].

5. Conclusion

La majorité des CE sont ingérés accidentellement et si la plupart d'entre eux sont éliminés spontanément sans complications, 10 à 20 % d'entre eux doivent être extraits et 1 % se compliquent. Une éducation et une information des parents sur les dangers et les risques d'ingestion de CE chez l'enfant, tout particulièrement sur les piles boutons, les aimants et les CE pointus ou tranchants, devraient être développées.

Références

1. Mas E, Olives JP. Toxic and traumatic injury of the esophagus. In: Kleinman R, Goulet O, Mieli-Vergani G, et al., editors. Pediatric gastrointestinal disease 5. Hamilton Ontario: BC Decker 2008:105-16
2. Michaud L, Bellaïche M, Olives JP. Ingestion de corps étrangers chez l'enfant. Recommandations du Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques. Arch Pédiatr 2009;16:54-61.
3. Michaud L. Endoscopie digestive interventionnelle chez l'enfant. Arch Pédiatr 2006;13:399-404.
4. Litovitz TL, Schmitz BF. Ingestion of cylindrical and button batteries: an analysis of 2382 cases. Pediatrics 1992;89:747-57.
5. Laugel V, Beladdale J, Escande B, et al. L'ingestion accidentelle de pile bouton. Arch Pédiatr 1999;6:1231-5.
6. Olives JP, Breton A, Sokhn M, et al. Magnetic removal of ingested button batteries in children. 1st World Congress of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Boston, Massachusetts, August 5-9, 2000. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31(Suppl 2):S187-8 (Abstract).

7. Wildhaber BE, Le Coultre C, Genin B. Ingestion of magnets: innocent in solitude, harmful in groups. *J Pediatr Surg* 2005;40:e33-5.
8. Dumonceaux A, Michaud L, Bonneville M, et al. Trichobézoards de l'enfant et de l'adolescent. *Arch Pédiatr* 1998;5:996-9.
9. Mougenot JF, Faure C, Olives JP. Fiches de recommandations du Groupe francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique (GFHGNP). Indications actuelles de l'endoscopie digestive pédiatrique. *Arch Pédiatr* 2002;9:942-4.

REPRODUCTION INTERDITE



Disponible en ligne sur
 **ScienceDirect**
 www.sciencedirect.com

Mots clés : Obésité, Pharmacocinétique

Quelle posologie de médicaments chez l'enfant obèse ?

Which dosing for medications in obese children?

C. Bardin

Service de Pharmacie-Pharmacologie-Toxicologie. Hôtel-Dieu. 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France

L'obésité est un problème majeur de santé publique et la pandémie concerne près de 400 millions de personnes dans le monde. La prévalence chez l'enfant et l'adolescent suit une tendance parallèle à celle de l'adulte. En 2007, on estime à 22 millions d'enfants d'âge inférieur à 5 ans considérés comme obèses. La prévalence dans la tranche d'âge 3-14 ans est estimée à 14,5 % en France. Chez l'enfant, les courbes de l'indice de masse corporelle (IMC) sont représentées sous forme de percentiles en fonction de l'âge et du sexe et définissent les valeurs de référence de la population française. L'obésité est définie par des valeurs supérieures au 95^e centile de la distribution de l'IMC pour une classe d'âge donnée, et le surpoids pour des valeurs entre le 85^e et le 95^e centiles ; par exemple, à l'âge de 10 ans, l'obésité est définie, en France, par une valeur de l'IMC supérieure ou égale à 20 kg/m² (valeur correspondant, à cet âge, au 97^e centile). Chez l'adulte et l'enfant obèses, la consommation de médicaments est importante, en raison des co-morbidités associées et la pharmacocinétique d'un grand nombre de médicaments est susceptible d'être modifiée. Comme pour l'adulte obèse, la nécessité ou non d'adapter la posologie et les algorithmes associés sont des questions majeures notamment pour les médicaments à faible marge thérapeutique, afin d'éviter un sous-dosage ou un surdosage.

1. Modifications pharmacocinétiques chez l'adulte et l'enfant obèse

Les principales modifications physiopathologiques induites par l'obésité concernent :

- les compartiments de l'organisme : augmentation du volume sanguin et de la masse adipeuse, augmentation de l'hydratation totale avec une expansion du compartiment extra-cellulaire ;
- la fonction rénale avec une élévation du débit sanguin rénal, l'augmentation de la filtration glomérulaire et de la masse rénale ;
- la fonction hépatique en raison de la stéatose hépatique et des conséquences potentielles sur le métabolisme hépatique des médicaments ;
- l'existence de sites métaboliques au niveau du tissu adipeux avec des propriétés de clairance ; enfin des modifications de l'expression d'enzymes du métabolisme (tendance à une augmentation des

réactions de conjugaison au niveau hépatique) ont été montrées. Ces modifications vont induire une variabilité des différentes étapes pharmacocinétiques, et ce sont les phases de distribution et d'élimination représentées respectivement par le volume de distribution (Vd) et la clairance (Cl) du médicament qui sont essentiellement touchées. Les impacts respectifs sur le Vd et la Cl sont néanmoins variables d'un médicament à l'autre et selon l'importance de l'obésité. Même si certaines corrélations peuvent être établies avec la lipophilie du médicament ou son profil d'élimination (rénale ou biliaire), l'intensité des variations et leur impact clinique restent difficiles à anticiper en l'absence d'études spécifiques et sont avant tout dépendantes de la substance [1]. Sur le plan pharmacocinétique, l'enfant est considérée comme une population particulière, très variable selon la tranche d'âge considérée, et l'association obésité et enfant multiplie alors les risques de variabilité pharmacocinétique.

La pharmacocinétique des médicaments chez le patient obèse, et plus particulièrement l'enfant obèse, reste insuffisamment étudiée notamment pour ce qui concerne la validation des posologies. Les schémas posologiques reposent souvent sur des habitudes et le risque est un sur-dosage ou un sous-dosage par inexactitude de l'adaptation posologique, surtout avec des médicaments à faible marge thérapeutique. La pratique courante d'adaptation des doses au poids ou à la surface corporelle peut s'avérer inexacte chez l'enfant obèse car l'excès de poids n'est pas identique pour la masse maigre et la masse adipeuse, et la distribution du médicament dans les tissus varie selon la substance. Le choix d'un estimateur idéal et « universel » (IMC, poids idéal, poids corporel maigre, poids corporel ajusté,...) devrait être plutôt spécifique de la substance active [2].

2. Les différents estimateurs de poids et principes généraux pharmacocinétiques

Le choix d'un estimateur de poids est de première importance. De nombreux estimateurs sont décrits chez l'adulte et l'enfant, mais le poids total reste cependant le plus utilisé pour l'individualisation posologique et peu de solutions alternatives sont validées. Parmi les différents estimateurs, on peut citer :

- l'**IMC** (indice de masse corporelle) : utilisé pour classer l'obésité (il ne différencie pas masse adipeuse, masse maigre ou masse musculaire) ;
- la **surface corporelle (SC)** : très utilisée en chimiothérapie mais non validée chez le patient obèse (elle est d'ailleurs « bloquée » à 2 m²) ;

* Auteur correspondant.
 e-mail : christophe.bardin@htd.aphp.fr

– le **poids corporel idéal** (son calcul tient compte de la taille et utilise des abaques) ;
 – le **poids de masse adipeuse** et le **poids de masse maigre** (intéressant pour les médicaments fortement hydrophiles) ;
 – le **poids corporel ajusté** : c'est probablement l'estimateur le plus adapté aux adaptations posologiques. Il permet de s'ajuster au Vd en ajoutant un pourcentage variable selon le médicament, d'excès de poids au poids idéal ($\text{poids idéal} + f(\text{poids total} - \text{poids idéal})$) où f est un facteur correctif spécifique d'un médicament : 0,4 pour les aminosides par exemple) [3].

3. Principes généraux des adaptations posologiques chez le patient obèse

Les revues générales concernent essentiellement les adultes et en l'absence d'études spécifiques, certains principes peuvent être extrapolés à l'enfant obèse. Le Vd est augmenté chez l'obèse, mais de manière variable selon les caractéristiques physico-chimiques du médicament. Le poids total est donc assez intéressant pour les médicaments fortement lipophiles avec une distribution conséquente dans la masse grasse (le poids de masse maigre serait plus adapté pour les médicaments hydrophiles). Pour un grand nombre de médicaments, la posologie la plus appropriée est intermédiaire, entre celle déterminée par le poids total et celle déterminée par le poids idéal afin d'éviter des situations de sur-dosage ou sous-dosage, et c'est donc le poids ajusté qui sera privilégié (dose ajustée sur poids idéal + complément de dose en pourcentage du poids idéal) pour les médicaments moyennement lipophiles voire hydrophiles (exemple des aminosides). Il faut néanmoins être prudent car certains médicaments ont des comportements inhabituels. C'est le cas de la vancomycine, médicament hydrophile dont la posologie doit plutôt être basée sur le poids total. Il faut également différencier les administrations chroniques et uniques. Dans le cas d'une administration unique, le Vd a un rôle majeur ; dans le cas d'une administration chronique, la clairance doit aussi être prise en compte, notamment pour les médicaments hydrophiles éliminés par voie urinaire [4].

4. Principales classes pharmacologiques étudiées chez le patient obèse adulte

Les principales classes étudiées sont les médicaments utilisés en anesthésie-réanimation, et les anti-infectieux. Les anti-épileptiques, anesthésiques, opioïdes, benzodiazépines et anti-infectieux ont été le plus étudiés. Les schémas posologiques basés sur le poids corporel ajusté devraient être le plus souvent privilégiés notamment pour les premières administrations. Le suivi thérapeutique (basé sur les concentrations plasmatiques du médicament ou un paramètre biologique) doit-être le plus possible utilisé pour une adaptation plus fine de la dose, et par ajouts progressifs [4, 5].

5. Études spécifiques chez l'enfant obèse

C'est surtout en cancérologie où l'obésité a été étudiée tant dans les modifications pharmacocinétiques qu'en tant que facteur pronostique [6]. Les études de survies chez l'enfant obèse sont souvent difficiles à interpréter car contradictoires, et les posologies n'étant pas ajustées selon les mêmes critères. Flemming et al. [7] montrent une mortalité supérieure chez les adultes obèses (risque de sous-dosages) mais pas chez les enfants obèses ($n = 67$) dans

les greffes allogéniques dans un contexte de différentes hémopathies, en utilisant un conditionnement basé sur le poids idéal.

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un bon modèle d'étude pour les cytotoxiques myélosuppresseurs. Lange et al. [8] ont étudié le facteur obésité dans la survie chez 768 enfants et adolescents de 1 à 20 ans obèses et non-obèses. L'induction était réalisée avec idarubicine et daunorubicine de manière séquentielle, ara-C, thio-guanine, étoposide, suivie d'un ajout éventuel de fludarabine et L-asparaginase. La posologie était basée sur le poids (âge inférieur à 3 ans) ou la surface corporelle (âge supérieur à 3 ans), mais sans adaptation particulière à l'obésité. La survie n'est pas modifiée par l'obésité sauf dans le groupe spécifique des obèses morbides. On note par ailleurs un excès de mortalité lié au traitement (complications infectieuses) entre les deux groupes obèses et non-obèses (24 % vs 7 %) contrairement aux résultats dans la LAL. Ritzmo et al. [9] décrivent une observation concernant la doxorubicine et l'étoposide chez une adolescente de 14 ans avec une obésité morbide. Les paramètres pharmacocinétiques des 2 médicaments ne montrent aucune différence avec des séries historiques et confirment l'intérêt d'utiliser des doses réduites de 25 %, et basées sur la surface corporelle ajustée (calculée avec le poids idéal).

Le busulfan est le médicament le mieux étudié chez l'enfant obèse dans le conditionnement de greffe de moelle [10]. Dans un groupe de 38 enfants, l'aire sous la courbe du busulfan était déterminée après administration d'une première dose de 40 mg/m², et une adaptation posologique était réalisée pour les doses suivantes avec une cible d'aire sous la courbe de 1300 µmol/min. Le poids et l'obésité n'influent pas sur la fréquence des adaptations. C'est le facteur âge qui est le plus déterminant. La dose initiale de busulfan doit-être adaptée à l'âge et non au poids, et sans ajustement en fonction de l'obésité (1 à 5 ans : 35 mg/m², 5 à 12 ans : 30 mg/m², > 12ans : 25 mg/m²).

6. Conclusion

Au total, chez l'adulte ou l'enfant obèse, un ajustement sur le poids idéal ou la surface corporelle idéale est souvent réalisé pour les anti-cancéreux afin d'éviter des toxicités supplémentaires. Néanmoins, le risque d'une modification de la réponse et de la survie devrait être également mesuré et il n'y a aucun consensus clair sur cette question. Les autres classes pharmacologiques n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques et les posologies reposent sur des résultats extrapolés à partir de l'adulte obèse. La posologie idéale se situe certainement entre un ajustement basé sur le poids idéal et le poids total, donc tenant compte du poids ajusté. Dans tous les cas de figure, le suivi des concentrations plasmatiques du médicament ou d'un marqueur biologique doit-être privilégié pour un ajustement plus fin.

Références

1. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:1081-91.
2. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:119-33.
3. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, et al. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weights and morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:643-7.
4. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:215-31.

5. Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 2004;30:18-32.
6. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:881-91.
7. Flemming DR, Rayens MK, Garrison J. Impact of obesity of allogeneic stem cell transplant patients: a matched case-controlled study. *Am J Med* 1997;102:265-8.
8. Lange B, Gerbing R, Feusner J, et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukaemia. *JAMA* 2005;293:203-11.
9. Ritzmo C, Söderhall S, Karlen J, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin and etoposide in a morbidly obese pediatric patient. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:437-45.
10. Dupuis LL, Najdova M, Saunders EF. Retrospective appraisal of busulfan dose adjustment in children. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1143-47.

REPRODUCTION INTERDITE

Posologie des médicaments et observance

Medications dosage and adherence

H. Chappuy*, G. Patteau, J.-M. Tréluyer, G. Chéron

Service d'Urgences Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15. Université Paris-Descartes, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Mots clés : Observance, Galénique, Posologie

Le sujet de l'observance aux traitements suscite une véritable prise de conscience de la part des professionnels de santé, qui s'inquiètent des coûts liés au mauvais suivi de la prescription. Une mauvaise observance au traitement médicamenteux en pédiatrie est un problème majeur avec un taux d'environ 50 %, toutes pathologies confondues [1, 2]. Un manque de rigueur au niveau des prises peut empêcher la guérison du patient et induire une nouvelle médication, entraînant ainsi des coûts supplémentaires lourds pour les systèmes de santé. L'estimation du coût de la non-observance est difficile à affiner en l'absence d'un consensus sur la définition de l'observance et d'études dédiées à ce sujet. L'observance peut se définir comme l'adéquation entre la prise de médicament par le patient et la prescription médicale. Il existe plusieurs méthodes de mesure de l'observance : dosages et marqueurs biologiques, observation directe, auto-questionnaire, dénombrement des médicaments, piluliers électroniques [3].

Nous allons nous intéresser uniquement aux facteurs liés au médicament pouvant intervenir sur l'observance.

1. Facteurs prédictifs

Il est clairement démontré que le nombre de prises quotidiennes influence l'observance médicamenteuse [4, 5]. L'observance moyenne est supérieure à 70 % lorsque le traitement est en une prise quotidienne et chute à 50 % lorsque le traitement est en 4 prises quotidiennes (fig. 1). Quelques patients suppriment volontairement une prise afin de rendre compatible le traitement avec leur vie quotidienne ou lorsque leur schéma thérapeutique comporte plusieurs molécules, suppriment parfois un ou plusieurs médicaments.

Un autre facteur intervient sur l'observance : la durée du traitement prescrite. Pour les pathologies aiguës, l'observance est meilleure lorsque la durée est inférieure à 7 jours [5-7]. Une enquête a montré que les patients s'attendaient à avoir une amélioration de leurs symptômes au bout de trois jours de traitement antibiotique et si ce n'était pas le cas, le risque de non observance augmentait [8]. Pour les pathologies chroniques, dès que la durée du traitement dépasse 3 mois, le risque que le patient ne suive pas la prescription est augmenté [9].

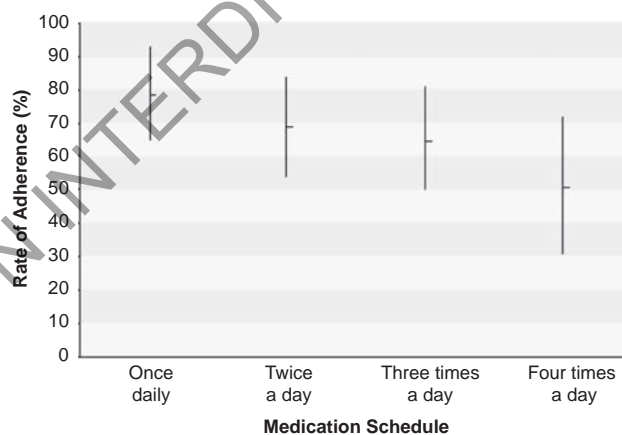


Figure 1. Observance en fonction de la fréquence des prises [5].

On observe des carences dans le traitement des maladies chroniques de l'enfant. Dans certains cas, l'absence de médicaments essentiels pour les enfants vient de ce qu'il n'existe pas de formes galéniques à usage pédiatrique. Les sirops conviennent bien pour les enfants de moins de trois ans, mais d'autres présentations telles que comprimés à mâcher faiblement dosés ou petits granulés sont parfois plus faciles à avaler pour les enfants et à administrer pour les soignants. Or la formule galénique et la palatabilité sont également des facteurs qui interviennent dans l'observance en pédiatrie. Par exemple, Ellerbeck et al. [10] ont montré qu'au 4^e jour de traitement pour une pneumopathie d'enfants âgés de moins de 5 ans, 82 % des patients qui avaient la forme sirop étaient observants, contre 71 % pour la forme sachet et 55 % pour la forme comprimé (fig. 2).

Selon l'OMS, des études montrent que le pré-conditionnement en doses unitaires améliore l'observance des traitements et réduit leur coût. Par exemple au Ghana [11], les médicaments préconditionnés - chloroquine et paracétamol - étaient disponibles en sept schémas posologiques fondés sur le poids du patient, conformément à un protocole modifié de l'OMS. L'observance était de 20 % plus élevée dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin (82 % vs 60,5 %). Sur l'ensemble des patients qui n'avaient pas observé le traitement par comprimés, 85,5 % avaient pris moins que les quantités nécessaires de chloroquine tandis que 59 % de ceux qui devaient prendre du sirop avaient pris plus que

* Auteur correspondant.
e-mail : helene.chappuy@nck.aphp.fr

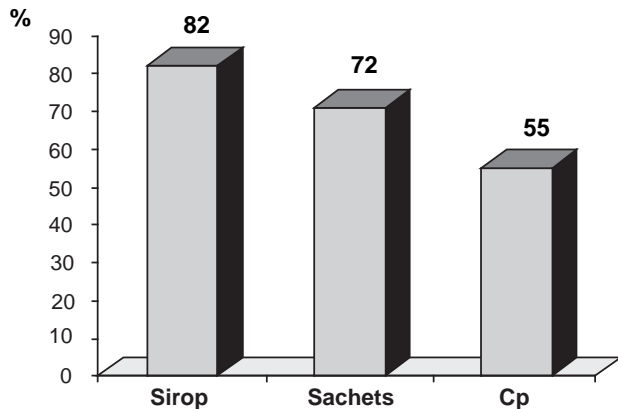


Figure 2. Effet de la forme galénique sur l'observance en pédiatrie [10].

la quantité nécessaire. Une étude similaire faite dans la province du Hunan, en Chine, a montré qu'avec le conditionnement des antipaludiques sous plaquette thermoformée cette amélioration était d'environ 20 % [12].

2. Conclusion

Le fait que peu de médicaments appropriés soient développés et l'inefficacité relative de la loi du marché sont étroitement liés. Les fabricants ne sont guère disposés à entreprendre la recherche et le développement de médicaments destinés aux enfants, car le marché de ces produits est réduit et imprévisible. Pour certaines pathologies, on ignore encore au juste la bonne posologie pour certains médicaments essentiels chez l'enfant de moins de trois ans. Quand on ne dispose que de comprimés pour adultes, il peut s'avérer impossible de donner la bonne dose à un enfant, quand bien même elle serait connue. Les importantes initiatives prises en Amérique du Nord en matière de développement et de réglementation des médicaments y ont en effet quelque peu amélioré la situation et des mesures analogues sont appliquées en Europe depuis

2007. Les fabricants de produits pharmaceutiques doivent concevoir de nouvelles formes galéniques et de nouveaux dosages pouvant être utilisés chez des enfants d'âges différents et faciles à stocker, manipuler et administrer.

Références

1. Beardon PH, McGilchrist MM, McKendrick AD, et al. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *BMJ* 1993;307:846-8.
2. Rashid A. Do patients cash prescriptions? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:24-6.
3. Chappuy H, Tréluyer JM, Gary A, et al. Observance médicamenteuse chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2005;12:921-3.
4. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984;6:592-9.
5. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
6. Reyes H, Guiscafre H, Munoz O, et al. Antibiotic noncompliance and waste in upper respiratory infections and acute diarrhea. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1297-304.
7. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001;286:49-56.
8. Branthwaite A, Pechere JC. Pan-European survey of patients' attitudes to antibiotics and antibiotic use. *J Int Med Res* 1996;24:229-38.
9. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000;83:330-3.
10. Ellerbeck E, Khallaf N, el Ansary KS. Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia. *J Trop Pediatr* 1995;41:103-8.
11. Yeboah-Antwi K, Gyapong JO, Asare IK, et al. Impact du préconditionnement des antipaludiques sur le coût pour le patient et sur l'observance du traitement. *Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé. Recueil d'articles N° 5*, 2001.
12. Qingjun L, Jihui D, Laiyi T, et al. The effect of drug packaging on patients' compliance with treatment for Plasmodium vivax malaria in China. *Bull World Health Organ* 1998;76(Suppl. 1):21-7.

REPRODUCTION INTERDITE