

www.sfpediatric.com



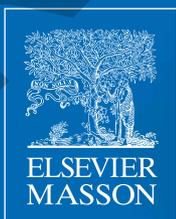
Organe officiel de la
Société française de pédiatrie
et de l'Association des
Pédiatres de langue française

Archives de Pédiatrie

Mai 2015 - Vol. 22 - Hors-série 2 - p. 1-209

Congrès des Sociétés
de Pédiatrie

Tours, 27-29 mai 2015



Également disponible sur le site
de la Société Française de Pédiatrie (SFP)
www.sfpediatric.com



COMITÉ DE DIRECTION

Y. Aujard, M. Bendavid, B. Chabrol, O. Claris, P. Cochat, M. Dehan, C. Delacourt, H. Ducou-le-Pointe, N. Gelbert, J.-P. Girardet, J. Harambat, A.-P. Jonville-Bera, P. Le Roux, A. Linglart, O. Mouterde, O. Romain, J. Sarles, U. Simeoni, C. Turberg-Romain, S. Viola

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

Y. Aujard, Service de néonatalogie, hôpital Robert-Debré, université Denis-Diderot, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris.
e-mail : yannick.aujard@rdb.aphp.fr

B. Chabrol, hôpital d'enfants de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille.
e-mail : brigitte.chabrol@ap-hm.fr

J.-P. Girardet, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue Arnold-Netter, 75012 Paris.
e-mail : girardetjph@gmail.com

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

Responsables de rubriques

Éditoriaux :

P. Cochat, hôpital Femme-Mère-Enfant & université de Lyon, 69677 Bron cedex.

Mémoires originaux :

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

Faits cliniques :

U. Simeoni, Centre hospitalier universitaire vaudois - Service de pédiatrie, rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne

Imagerie du mois :

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

Mises au point :

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

Recommandations :

A. Linglart, Endocrinologie et diabétologie de l'enfant Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, Hôpital Bicêtre, 78, avenue du Gal Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre

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

Infos médicaments :

A.-P. Jonville-Bera, Département de pharmacologie, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9.

Lettres à la rédaction :

J. Harambat, hôpital de Bordeaux, service de pédiatrie, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex.

Pédiatrie au quotidien : C. Turberg-Romain, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.

Tél. : 01 71 16 51 39.

Numéro de Néonatalogie :

Y. Aujard, Service de néonatalogie, hôpital Robert-Debré, université Denis-Diderot, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris.

Secrétariat de rédaction : Isabelle Petit, hôpital d'enfants de la Timone, 13005 Marseille. Tél. : 04 91 42 08 54.

e-mail : isabelle.petit@ap-hm.fr ; arcped@ap-hm.fr

Suppléments, hors séries, numéros congrès

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

Archives de pédiatrie (ISSN 0929-693X) 2015 (volume 22) Un an ; 12 numéros. France (TTC) : 540 euros. Voir tarifs complets sur www.elsevier-masson.fr/revue/ARCPED

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 : La Banque postale, Centre de Paris, n° RIB 20041 00001 1904540H020 95. 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

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.em-communication-sante.com

Abonnements - Tél. : (33) 01 71 16 55 99. Fax : (33) 01 71 16 55 77. <http://www.em-consulte.com/infos>

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>

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Société par actions simplifiée à associé unique, au capital social de 47 275 384 €

RCS Nanterre 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 compléments électroniques disponibles pour votre revue sont identifiés par les pictogrammes ci-dessous. Le logo CrossMark ne correspond pas à un complément électronique : en cliquant sur le logo, le lecteur connaît le stade du document lu.

Image	Description
 Podcast	Podcast
 Vidéo Animation	Vidéo/Animation
 ?+ Auto évaluation	Autoévaluation
 i Info.suppl.	Informations supplémentaires (documents patients, légaux, iconographie, arbre décisionnel...)
 Cas clinique	Cas clinique
 English / French	Article bilingue
 CrossMark	Stade ou version du document

Les instructions aux auteurs sont accessibles sur le site <http://www.em-consulte.com>

Congrès des Sociétés de Pédiatrie

Tours, 27-29 mai 2015

SOMMAIRE

TR 1 – Maladies rares autour de la Méditerranée (APLF)

Modérateurs : B. Chabrol et H. Mansour

- 1 Les maladies rares au Liban : difficultés diagnostiques et thérapeutiques
H. Mansour
- 3 Les maladies héréditaires du métabolisme en Tunisie : défis, acquis, espoirs
M.-F. Ben Dridi, H. Ben Turkia, H. Azzouz, A. Ben Chehida, R. Ben Abdelaziz, N. Tebib
- 5 La mucoviscidose : évolution de la prise en charge en Algérie
R. Boukari et Groupe d'étude sur la mucoviscidose d'Alger, Algérie

TR 2 – Accouchement sous X et devenir des enfants (CNE)

Modérateurs : J. Lavaud et S. Thionois

- 7 L'accouchement secret, dit « accouchement sous X »
N. Emam
- 9 L'accouchement sous X, un passage de relais
P. Chalou
- 11 Le devenir des enfants nés sous X : l'expérience d'un organisme autorisé pour l'adoption en France
D. Ikidbachian

TR 3 – L'observance en pédiatrie (SFRP)

Modérateurs : F. Bajolle et C. Maurage

- * Les grandes étapes de l'adolescence pour mieux comprendre l'observance
C. Bonnefoy
- 13 L'atelier « Ressort » : quand l'enfant devient acteur de sa prise en charge en néphrologie pédiatrique
B. Llanas, F. Lucats, J. Harambat, A. Godron
- 15 Observance et éducation thérapeutique : l'exemple des antivitamines K (AVK) en cardiopédiatrie
F. Bajolle, M. Traore, A. Grazioli, R. Cheurfi, V. Salle

TR 4 – La migraine (Douleur)

Modérateurs : D. Annequin et E. Lagrue

- 17 Migraines, céphalées de tension, céphalées chroniques, comment s'y retrouver ?
B. Tourniaire
- 19 Douleurs abdominales, vomissements, vertiges... ça ne ressemble pas à de la migraine... et pourtant !
J. Andreu-Gallien, B. Tourniaire

- 21 Relaxation, hypnose, psychothérapie pour les céphalées : ça marche vraiment ! À certaines conditions...
E. Fauconnier

TR 5 – L'expérience INFOVAC (APLF, GPIIP)

Modérateurs : R. Cohen et S. Afif

- 23 Depuis le nouveau calendrier vaccinal, les rattrapages sont-ils simplifiés ?
O. Romain, F. Vié Le Sage, V. Dufour, E. Grimprel, N. Guérin, R. Cohen
- 26 Conduite à tenir devant un effet indésirable post vaccinal : distinguer le vrai du faux à l'échelon individuel
E. Grimprel, R. Cohen
- 28 Conduite à tenir devant un effet indésirable post-vaccinal à l'échelon collectif
R. Cohen, E. Grimprel
- * Questions autour des vaccins du voyageur
D. Gendrel

TR 6 – Urgences en néphrologie pédiatrique (GFRUP, SNP)

Modérateurs : J. Bacchetta et E. Mérieau

- 30 Comment identifier une urgence néphrologique aux urgences ?
N. Bocquet, F. Angoulvant, G. Chéron
- 32 Syndrome hémolytique et urémique en pédiatrie
S. Cloarec, L. Prat, E. Merieau, S. Benoit, J.-M. Halimi
- * Œdème aigu du poumon, asystolie, hyperkaliémie
A. Lahoche
- * Insuffisance rénale néonatale
F. Nobili

TR 7 – Aide à la parentalité pour les parents handicapés (Pédiatrie sociale)

Modérateurs : J. Cheymol et A.-L. Suc

- * Les soignants et la femme enceinte porteuse de handicap : le voyage en terres inconnues
J. Nizard
- 34 Parentalité et handicap
E. Thoueille

TR 8 – Résultats préliminaires de la cohorte ELFE (INSERM)

Modérateurs : R. Hankard et J.-C. Rozé

- * Alimentation des femmes enceintes en France et recommandations du PNNS : que nous apprend l'étude ELFE
M. Kadawathagedara

* Texte non parvenu

- 35 Exposition aux polluants de l'environnement des femmes enceintes et de leurs enfants *in utero* : premiers résultats obtenus dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance (mères incluses dans la cohorte ELFE)
L. Guldner, C. Dereumeaux, A. Saoudi, M. Pecheux, B. Berat, V. Wagner, S. Gorla, S. Brunel, P. de Crouy-Chanel, S. Vandentorren, A. Le Tertre, N. Velly, C. Delamaire, A. Lefranc
- * Contaminations microbiologiques des logements de 3 193 familles ELFE et perspectives pour l'étude des manifestations allergiques
S. Rocchi
- * La santé respiratoire des nourrissons de l'étude ELFE
C. Raheison
- * L'enquête ELFE-PMI en maternelle et le suivi des familles ELFE après deux ans
C. Bois

TR 9 – Nouveautés en vaccinologie en 2015 (GPIP)

Modérateurs : R. Cohen et E. Grimprel

- 37 Vaccins : rattrapages vaccinaux difficiles
F. Vié Le Sage, Infovac
- * Vaccination coqueluche : nouvelles stratégies
M.-A. Dommergues
- 39 Vaccination anti-HPV : que faut-il croire ?
I. Hau Rainsard
- 41 Biothérapies et vaccins en pédiatrie
V. Hentgen

TR 10 – Les tubulopathies vedettes (SNP)

Modérateurs : S. Cloarec et G. Deschênes

- 43 Pseudohypoaldostéronisme de type I
M. Fila, C. Amouroux, D. Morin Denis
- 46 Syndromes de Bartter et Gitelman
K. Brochard
- 48 Le rachitisme hypophosphatémique : une tubulopathie proximale !
J. Bacchetta

TR 11 – Quand suspecter une urgence métabolique ? (SFEIM)

Modérateurs : F. Maillot et E. Schiff

- 50 Quand évoquer une maladie héréditaire du métabolisme devant des troubles de conscience ?
J.-B. Arnoux, A. Brassier, A.-S. Guemann, C. Grisel, P. de Lonlay
- 52 Orientation diagnostique et conduite à tenir devant une acidose métabolique
M. Tardieu, F. Labarthe
- 54 Orientation diagnostique et conduite à tenir devant une insuffisance hépatique
K. Mention Mulliez

- 56 Orientation diagnostique et conduite à tenir devant une défaillance cardiaque d'origine métabolique
F. Labarthe, B. Lefort, M. Tardieu, A. Chantepie

TR 12 – Infections néonatales : faut-il changer nos habitudes ? (GPIP, SFN)

Modérateurs : R. Cohen et E. Grimprel

- * Place des marqueurs inflammatoires et des prélèvements bactériologiques dans la prise de décision en cas de suspicion d'infection néonatale précoce ?
C. Gras-Le-Guen
- 58 Quelles méthodes microbiologiques dans un schéma repensé de prise en charge des infections néonatales précoces ?
J. Raymond, S. Bonacorsi
- * Le nouveau-né suspect d'infection bactérienne néonatale précoce est-il différent en France, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis ?
P. Boileau
- * Peut-on réduire le spectre dans les antibiothérapies néonatales ?
X. Durrmeyer

TR 13 – Nutrition thérapeutique (entérale, parentérale) (Nutrition)

Modérateurs : O. Goulet et S. Willot

- * Nutrition parentérale : standardisation ou personnalisation ?
O. Goulet
- 59 Quand débiter une nutrition entérale ?
B. Dubern
- * Comment maintenir l'alimentation orale en cas de nutrition artificielle ?
D. Guimber

TR 14 – Comment améliorer le pronostic des enfants atteints de cancer en Afrique ? (APLF)

Modérateurs : G. Leverger et M. Harif

- 61 Les cancers de l'enfant en Afrique, réalisations et défis : expérience du Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique
M. Harif, L. Hessissen, C. Patte
- 63 Le développement des compétences
L. Hessissen, M. Harif, A. Crouan, H. Martelli, C. Patte, R. Hatuel
- 65 La guérison des lymphomes de Burkitt, de la France à l'Afrique
C. Patte, F. Traore, M. El Kababri, C. Bouda, G. Leverger, M.-A. Raquin, M. Harif, pour la SFCE et le GFAOP
- 67 Le traitement du néphroblastome en Afrique
C. Moreira, F.-B. Diagne-Akonde, N.-D. Diouf, S. Ndiaye

TR 15 – Antibiothérapie probabiliste : les lignes bougent (GPG, GPIP)

Modérateurs : C. Gras-Le-Guen et Z. Maakaroun-Vermeesse

* Texte non parvenu

- 69 Résistance des germes communautaires : alertes et bonnes nouvelles
S. Bonacorsi
- 71 Antibiothérapie de première intention des infections urinaires : évolution ou révolution ?
R. Cohen
- * Antibiothérapie des pleuro-pneumopathies : réduire la place des C3G
Y. Gillet
- * Antibiothérapie probabiliste des méningites de l'enfant : rationnel
E. Grimpel

TR 16 – Dépistages systématiques à la naissance (SFEIM, SFN)

Modérateurs : M. Roussey et E. Saliba

- 73 Dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères : présentation de l'étude DEPISTREC
C. Thomas, S. Mirallié, M. Audrain, C. Dert pour le groupe DEPISTREC
- 75 Dépistage des cardiopathies congénitales graves par oxymétrie de pouls en maternité chez des nouveau-nés asymptomatiques
V. Gournay
- 77 Maladies métaboliques : quels dépistages ?
F. Labarthe, M. Tardieu, D. Cheillan
- 79 Les particularités du « test de Guthrie » en néonatalogie
M. Roussey, D. Cheillan, R. Coutant, J. Bardakdjian

TR 17 – Alimentation de 1 à 3 ans : quel niveau de preuves ? (Nutrition)

Modérateurs : D. Turck et R. Hankard

- 81 Pourquoi poursuivre une alimentation spécifique après 1 an ?
J.-Ph. Girardet
- 83 Que mangent les enfants de 1 à 3 ans ? Les résultats de l'enquête Nutri-Bébé
J.-P. Chouraqui
- 85 Quelle place pour les laits « Croissance » ?
D. Turck

TR 18 – Éthique de la coopération des parents et des soignants (Éthique)

Modérateurs : J.-M. Zucker et S. Marchand

- 87 Le pédopsychiatre : quels liens avec les équipes soignantes ?
C. Joussetme
- 89 Soins par les parents : quels maux pour un bien ?
J. Viala
- 91 Parent et coordinatrice du programme PHARE-M d'amélioration de la qualité des soins dans la mucoviscidose
D. Pougheon-Bertrand, G. Rault

TR 19 – La douleur du nouveau-né (Douleur)

Modérateurs : R. Carbajal et G. Favrais

- 95 Pratiques de sédation et d'analgésie dans les unités de réanimation néonatale européennes
R. Carbajal, M. Eriksson, E. Courtois, K.J.S. Anand
- * Effets à long terme de la douleur et des analgésiques en période néonatale
R. Carbajal
- 97 Évaluation de la douleur du nouveau-né : pourquoi, comment ?
E. Walter-Nicolet

TR 20 – Poumon du prématuré (AJP, SFN)

Modérateurs : E. Lopez et M. Bendavid

- 99 Pathologies pulmonaires du nouveau-né prématuré tardif : physiopathologie, prise en charge et prévention
E. Lopez
- 101 Modalités non invasives d'instillation du surfactant exogène
P. Pladys, P. Berneau, A. Beuchée
- 103 La nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire : physiopathologie, traitement, prévention
P.-H. Jarreau, E. Zana-Taïeb, A. Maillard
- 105 Devenir respiratoire à long terme des prématurés : implications pour le suivi
C. Delacourt

TR 21 – Diététique et troubles fonctionnels digestifs : quel niveau de preuves ? (Nutrition)

Modérateurs : J.-P. Chouraqui et J.-P. Olives

- 107 Les régurgitations
P. Tounian
- 109 Diététique des diarrhées fonctionnelles de l'enfant
J.-P. Chouraqui
- 111 Les mesures diététiques dans la constipation : toujours d'actualité ?
F. Campeotto

TR 22 – Myocarde (FCPC)

Modérateurs : B. Lefort et D. Bonnet

- 113 Fonction myocardique et pathologie endothéliale dans la drépanocytose
M. de Montalembert, M. Kossorotoff, D. Bonnet
- * Myocardite aiguë : nouveautés physiopathologiques et thérapeutiques
S. Di Filippo
- * Myocardiopathie du Noonan et apparentés
Q. Hauet
- * Toxicité cardiovasculaire des traitements en oncohématologie
D. Bonnet

* Texte non parvenu

TR 23 – Bactéries et diarrhées (GFHGNP)*Modérateurs : M. Bellaïche et H. Piloquet*

- * *Clostridium* : un diagnostic fréquent et difficile
R. Cohen
- 117 Quelle diarrhée justifie ou contre-indique un traitement antibiotique ?
J. Raymond, R. Cohen, M. Bellaïche
- * Qu'est ce que la pullulation microbienne intestinale chez des patients en ambulatoire ?
M. Bellaïche

TR 24 – 40 ans d'épidémiologie périnatale, et après ? (APLF, GREP)*Modérateurs : G. Bréart et O. Claris*

- * Titre non communiqué
G. Bréart
- * Titre non communiqué
M. Kramer
- * Titre non communiqué
M.-H. Bouvier-Colle
- * Titre non communiqué
P. Truffert

TR 25 – Allergie alimentaire (SP2A)*Modérateurs : N. Pham Thi et N. Faure*

- 120 Devant quels symptômes rechercher une allergie alimentaire ?
C. Mordacq
- 122 Démarche diagnostique en allergie alimentaire
A. Carsin, C. Agabriel-Parent, I. Cabon Boudard, J.-C. Dubus
- * Les nouvelles voies de traitement
Nom de l'auteur non communiqué

TR 26 – L'homosexualité à l'adolescence (Adolescents)*Modérateurs : R. de Tournemire et C. Jousset*

- 124 Les jeunes LGBT face au risque : suicide et pratiques addictives
J.-M. Firdion, F. Beck
- 126 Accueillir et prendre soins de l'adolescent homosexuel : des outils pour le praticien
F. Narring
- 128 Rôle des lignes téléphoniques
J. Chambry

TR 27 – Cœur et situations obstétricales pathologiques (FCPC)*Modérateurs : V. Gournay et E. Saliba*

- 129 Cœur et hyperinsulinisme maternel ou fœtal
G. Vaksmann
- 131 Atteinte cardiaque au cours du syndrome transfuseur-transfusé à l'ère du traitement laser
V. Gournay

- 133 Conséquences cardiovasculaires à long terme du retard de croissance intra-utérin
G. Gascoin, C. Cypierre
- * Actualités dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire néonatale
L. Storme

TR 28 – L'enfant différent : de son quotidien à l'âge adulte (GPG)*Modérateurs : B. Chevallier et C. Jousset*

- 135 L'enfant de petite taille : de son quotidien au devenir à l'âge adulte
M. Colle
- * L'enfant précoce
O. Revol
- 137 L'enfant adopté
J.-V. de Monléon
- * La différence, atout ou handicap ?
C. Jousset

TR 29 – Anxiolyse et sédation en soins palliatifs (Soins palliatifs)*Modérateurs : M. Schell et P. Blouin*

- * Quels médicaments pour l'anxiolyse et la sédation ?
P. Hubert
- 139 Entre anxiolyse et sédation : de quoi parle-t-on ?
O. Noizet-Yverneau, M. Schell
- 141 La « sédation sans symptôme » : quels repères en pédiatrie ?
S. Frache, E. Batit

TR 30 – Urgences en rhumatologie et médecine interne pédiatriques (GFRUP, SOFREMIP)*Modérateurs : C. Audouin-Pajot et F. Uettwiller*

- 143 Syndrome d'activation macrophagique : diagnostic et prise en charge aux urgences
P. Pillet, M. Lagarde, M. Bailhache, S. Berciaud, O. Richer
- 145 Douleur abdominale aiguë : quand penser à une maladie rare ?
O. Richer, M. Lagarde, M. Lerouge-Bailhache, P. Pillet
- 147 Quelles complications craindre chez les patients traités pour une maladie inflammatoire à l'ère des biothérapies ?
C. Audouin-Pajot, C. Bréhin

TR 31 – Les dents, reflet des pathologies du squelette (CAP)*Modérateurs : C. Chaussain et A. Linglart*

- 149 Biologie du développement dentaire
F. Vaysse, A. Bah, P. Kemoun, S. Cousty
- 151 Les maladies pédiatriques à révélation dentaire
S. Opsahl-Vital, C. Gaucher, C. Bardet, F. Courson, A. Linglart, C. Chaussain

* Texte non parvenu

- * Obésité et dents
C. Chaussain
- 153 Handicaps et dents
D. Ginisty, A. Kaddour-Brahim
- TR 32 – Evolutions thérapeutiques en pédiatrie générale (GPG)**
Modérateurs : P. Foucaud et E. Bonnemaïson
- 155 Place de l'oxygénothérapie à haut débit dans la prise en charge des bronchiolites
S. Essouri, P. Durand
- 157 Asthme : la jungle des chambres d'inhalation
J.-C. Dubus, E. Gachelin, M. Baravalle-Einaudi, A. Carsin, L. Vecellio
- 159 Irruption de la pompe à insuline en pédiatrie générale : les problèmes posés
C. Ajzenman, S. Nathanson
- TR 33 – Asthme grave (GFRUP)**
Modérateurs : F. Angoulvant et H. Corvol
- 161 Traitements médicamenteux de l'asthme aigu grave
S. Dauge, N. Lachaussée, F. Angoulvant, S. Julliard, S. Prot-Labarthe
- * Critères de gravité
M. Maestracci
- * Support respiratoire
R. Pouyau
- TR 34 – Puberté et maladies chroniques (SFEDP)**
Modérateurs : R. Coutant et M. Bouillo
- 163 Puberté et maladies inflammatoires
D. Simon
- 165 Puberté et cancer
M. Bidet
- 167 Puberté et mucoviscidose
M. Bournez, F. Huet
- 169 Puberté et maladie rénale chronique
J. Bacchetta
- TR 35 – Enseignement de la pédiatrie : de la théorie à l'évaluation (GPG)**
Modérateurs : P. Tounian et L. de Parscau
- 172 Pédagogie médicale : l'erreur pour apprendre
B. Chevallier, G. Benoist, A. Benezit-Leduc
- 174 La pédagogie par l'algorithme décisionnel
A. Martinot, F. Dubos
- * L'enseignement par simulation
Y. Rimet
- 176 État des lieux des stages DES de pédiatrie ambulatoire au 1^{er} janvier 2015
A. Piollet, L. Cret
- TR 36 – Place du pédiatre dans le repérage précoce et le suivi de l'enfant autiste (GPG)**
Modérateurs : C. Barthélémy et P. Foucaud
- 177 Repérage et diagnostic précoces de l'enfant autiste : les outils cliniques
M.-J. Orève, M. Speranza
- * Prise en charge de l'autisme : quelle thérapeutique pour quelle indication ?
F. Bonnet-Brilhaut
- 179 Pathologies somatiques et autisme
L. de Pontual, M. Heulin, E. Charles, B. Héron, P. Zylberberg
- TR 37 – Collaboration des associations et des équipes soignantes dans les hôpitaux**
Modérateurs : D. Morin et B. Chabrol
- 181 Garder un enfant connecté à sa vie extra-hospitalière peut-il contribuer à sa prise en charge en pédiatrie ?
Association Docteur Souris, C. Gazeau
- 183 L'Association Petits Princes réalise les rêves des enfants et adolescents malades en collaboration avec les équipes hospitalières
V. Bonardel
- 185 Accompagnement des enfants atteints de cancers : expérience de l'Association Sourire à la Vie
J.-C. Gentet, C. Vallet, G. Michel, N. André, A. Verschuur, M.-N. Bonfanti, S. Faure, F. Sotteau
- TR 38 – Les tests diagnostiques en pédiatrie (GREP)**
Modérateurs : M. Chalumeau et A. Martinot
- 186 Les principes de base de l'évaluation diagnostique
J. Cohen, F. Dubos, P. Bossuyt, M. Chalumeau, C. Levy, A. Martinot
- 188 Biais et facteurs de variation dans les études diagnostiques
J. Cohen, P. Bossuyt, R. Cohen, M. Chalumeau, A. Martinot, E. Launay
- 190 Comment utiliser la grille STARD et l'outil QUADAS-2 ?
J. Cohen, P. Bossuyt, C. Levy, M. Chalumeau, A. Martinot, E. Launay
- 192 Comprendre la différence entre association et discrimination : exemples en néonatalogie
A. Mitha, A. Martinot, P. Truffert
- TR 39 – Actualités en dermatologie pédiatrique (Dermato)**
Modérateurs : A. Maruani et C. Bodemer
- * La gale
S. Barbarot
- 194 Les éruptions toxidermiques
L. Martin

* Texte non parvenu

- * Les signes cutanés orientant vers une maladie générale
C. Bodemer

TR 40 – Cas cliniques en pédiatrie générale (GPG)

Modérateurs : *P. Foucaud et F. Labarthe*

- * En ville
R. Assathiany
- * En PMI
B. Samson et O. Goens
- * À l'hôpital
P. Foucaud

TR 41 – L'adolescente athlète (SFGEA)

Modérateurs : *C. Pienkowski et N. Magontier*

- 196 Incontinence urinaire de la sportive adolescente : prise en charge
A. Laffitte
- * Trouble du cycle et sport intensif
F. Paris
- 198 Cycles menstruels et performance sportive : la gestion des cycles en compétition
C. Maître

TR 42 – Urgences neurologiques : coma, convulsions (GFRUP, SFNP)

Modérateurs : *I. Desguerres et P. Castelnau*

- * Prise en charge d'un coma aux urgences
P. Sachs
- * États de mal convulsifs chez l'enfant
S. Nguyen

- * Maladies neuromusculaires : les risques de décompensation et les pièges
C. Barnerias

TR 43 – Actualités sur les arboviroses et virus des fièvres hémorragiques chez l'enfant (GRTrop)

Modérateur : *A. Faye et M.-C. Bottineau*

- 200 Introduction sur les arboviroses et les fièvres hémorragiques virales chez l'enfant
P. Imbert
- 202 La dengue chez l'enfant
P. Minodier, R. Laporte, S. Miramont, G. Noël
- 204 Le chikungunya chez l'enfant
P. Gérardin
- * Virus Ebola chez l'enfant : expérience sur le terrain
M.-C. Bottineau

TR 44 – Gastroentérologie néonatale (GEN-IF)

Modérateurs : *H. Razafimahefa et A. Lapillonne*

- * Le microbiote intestinal du prématuré : ses caractéristiques, sa mise en place, ses facteurs d'influence
M.-J. Butel
- 206 Rapport bénéfice-risque des traitements anti-reflux chez le prématuré
O. Mouterde
- 208 Prévention de l'allergie *in utero* et en période néonatale
P. Tounian
- * Nutrition du nouveau-né prématuré après la sortie
A. Lapillonne

Les articles de ce numéro hors-série sont sous la responsabilité scientifique de leurs auteurs et des modérateurs des tables rondes.

* Texte non parvenu

Les maladies rares au Liban : difficultés diagnostiques et thérapeutiques

H. Mansour

Pediatric Neurometabolic Unit, Saint George University Medical Center, Beyrouth, Liban

Avec une population ne dépassant pas les 4 800 000 d'habitants, regroupés en 18 communautés différentes avec des mariages en majorité intercommunautaires, le Liban se retrouve avec un taux de consanguinité assez élevé, pouvant parfois atteindre 70 % chez les parents de patients atteints de certaines maladies rares. Des maladies « rares » qui s'avèrent de plus en plus fréquentes avec la facilité d'accès aux outils diagnostiques, mais des outils diagnostiques assez coûteux et nécessitant un personnel médical spécialisé.

Face à cette réalité, surtout dans un pays où la médecine est majoritairement privée, le diagnostic et la prise en charge des maladies rares se trouvent confrontés à des barrières financières importantes, majorées par le fait que les médecins spécialistes (11 neuropédiatres, 2 métaboliciens et 2 généticiens) sont centrés à Beyrouth.

Malgré les premiers essais cliniques et statistiques dans les années 1980 [1,2], l'estimation de la fréquence des maladies rares au Liban reste impossible en l'absence d'un registre national. Depuis, les quelques rares publications discutant ce sujet reposent sur les statistiques de centres médicaux privés à Beyrouth, auxquels seulement les patients appartenant à un certain niveau social et économique peuvent avoir accès. Ceci laisse dans l'obscurité une tranche large de patients distribués en dehors de la capitale, n'ayant pas accès à un avis médical spécialisé et à un diagnostic clair.

Une solution à cette difficulté d'accès aux soins, était d'offrir la possibilité de consultations médicales spécialisées en dehors de la capitale. Les neuropédiatres de l'unité de Maladies neuro-métaboliques pédiatriques au CHU Saint George offrent actuellement, en plus du travail à Beyrouth, des consultations spécialisées couvrant tout le territoire Libanais en collaborant avec des associations non gouvernementales. La figure 1 résume les 394 nouveaux patients atteints de maladies neuro-métaboliques diagnostiqués et suivis par notre unité entre Janvier 2010 et Janvier 2015. Parmi les 39 nouveaux cas de phénylcétonurie, 82 % ont été diagnostiqués par le dépistage néonatal et 18 % en consultation régulière après l'âge de 1 an. Pour les aciduries organiques on retrouve une concentration de patients dans des régions spécifiques du sud et de la Bekaa avec différentes formes d'aciduries organiques au sein de la même famille. Nous avons aussi retrouvé une abondance de maladies mitochondriales avec 156 nouveaux cas, une abondance également retrouvée dans plusieurs études faites sur les patients Libanais en diaspora [3]. Le fait de trouver des patients porteurs de deux maladies rares simultanément n'était pas exceptionnel.

Pour les procédures diagnostiques, les bilans radiologiques de base ainsi que les IRM et la spectroscopie sont accessibles à la majorité des patients, ainsi que les bilans biochimiques de base. Le dépistage néonatal pour les maladies métaboliques couvre actuellement 70 % des nouveau-nés (3 laboratoires locaux) et il est parfois utilisé pour le suivi clinique des patients sous régimes spécifiques faute du prix élevé des chromatographies. Pour les bilans biochimiques plus avancés, nous avons recours à des laboratoires européens. Moins de 50 % des patients arrivent à couvrir les frais de ces examens spécifiques, et moins de 10 % pour les examens génétiques.

La prise en charge thérapeutique est un défi pour les patients : le ministère de la Santé offre une prise en charge à 80 % environ pour les maladies métaboliques à régime, avec une disponibilité variable des formules d'acides aminés spécifiques. Pour les médicaments orphelins, les prix élevés posent toujours un problème majeur. Chaque patient nécessite l'accord direct du ministre pour une durée limitée et renouvelable de traitement. Depuis 2 ans, 14 patients au Liban ont reçu un traitement par enzymothérapie : le Ministère de la santé couvre complètement les frais du traitement pour 6 patients (3 MPS 1 et 3 maladies de Pompe, dont 5 suivis dans notre centre), l'enzymothérapie de 8 patients atteints de maladie de Gaucher (2 enfants, 6 adultes) est prise en charge par d'autres organismes gouvernementaux payants. La prise en charge d'accompagnement en physiothérapie, orthophonie et ergothérapie est assurée par des associations attachées au Ministère de la santé et par le secteur privé comme le SESOBEL et la « *Lebanese Welfare Association for the handicapped* ». La carte du polyhandicap (loi 220/2000) offre une couverture partielle des frais et des équipements.

Nos projets actuels se basent sur la création de réseaux de professionnels qui couvrent le territoire libanais, à essayer de créer des associations de parents pour apporter le soutien nécessaire aux familles des patients, et aider à trouver des solutions financières dans les limites possibles.

Références

- [1] Der Kaloustian VM, Khoury MJ, Hallal R, et al. Sandhoff disease: a prevalent form of infantile GM2 gangliosidosis in Lebanon. *Am J Hum Genet* 1981;33:85-9.
- [2] Alexander DR. The study of inborn errors of metabolism in Lebanon. *J Med Liban*. 1986;36:54-61.
- [3] Lim SC, Smith KR, Stroud DA, et al. A founder mutation in PET100 causes isolated complex IV deficiency in Lebanese individuals with Leigh syndrome. *Am J Hum Genet* 2014;94:209-22.

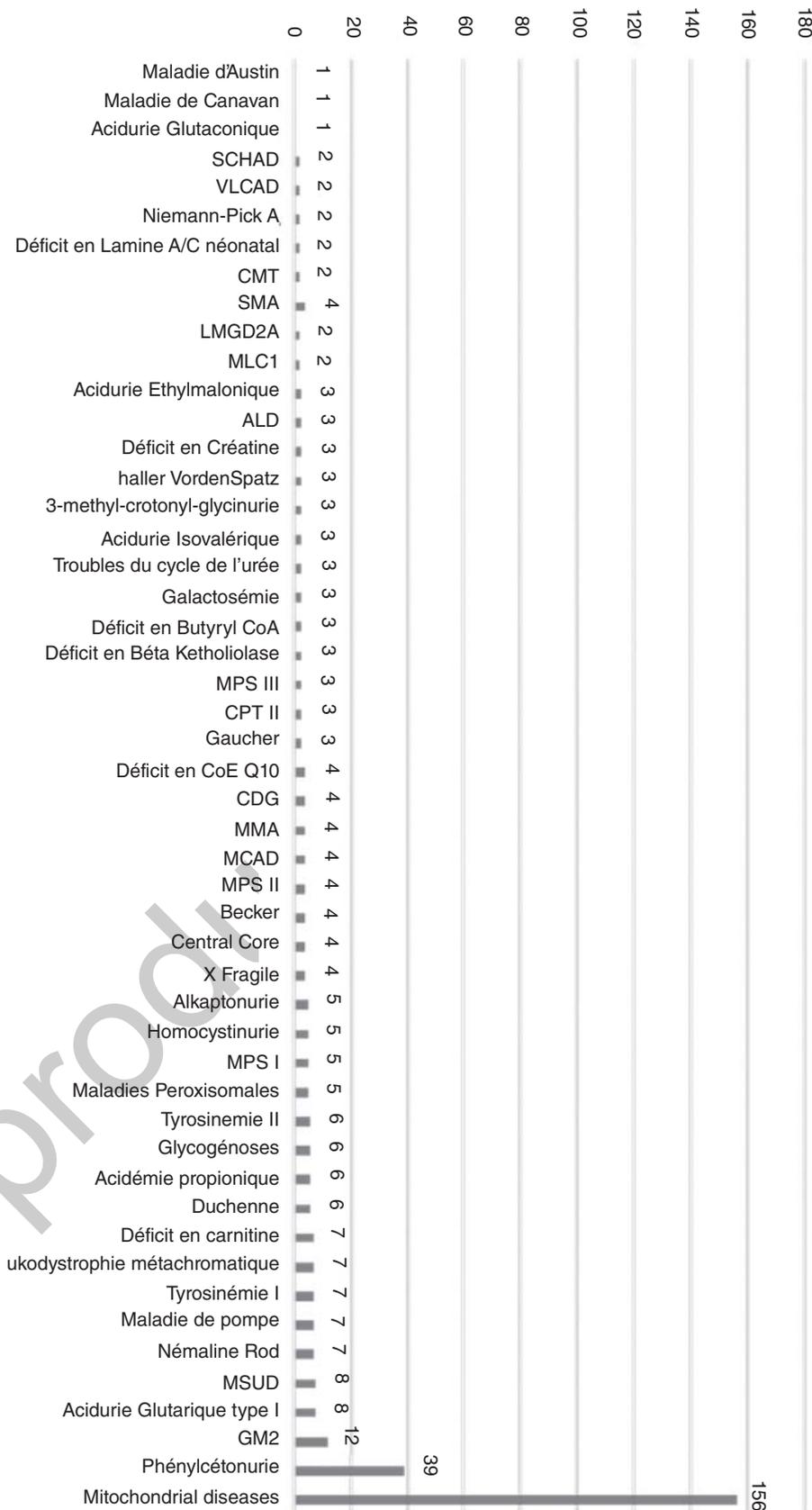


Figure 1. Nouveaux patients diagnostiqués et suivis par l'Unité des maladies neuro-métaboliques pédiatriques du CHU Saint George entre janvier 2010 et janvier 2015.

Les maladies héréditaires du métabolisme en Tunisie : défis, acquis, espoirs

M.-F. Ben Dridi*, H. Ben Turkia, H. Azzouz, A. Ben Chehida, R. Ben Abdelaziz, N. Tebib

Hôpital La Rabta, 1007 Jebbari, Tunis, Tunisie

La préoccupation portée aux enfants atteints de maladies héréditaires du métabolisme (MHM) constituait bien un défi dans le contexte tunisien des années 1980. Si la malnutrition sévère avait disparu ainsi que certaines maladies infectieuses, le taux de mortalité infantile était en 1985 encore à 51,4 pour 1 000 naissances vivantes (NV). Le choix des priorités était difficile, souvent guidé par les programmes de l'OMS. Des programmes nationaux très pertinents se sont mis en place : lutte contre la diarrhée aiguë, lutte contre l'insuffisance respiratoire aiguë, optimisation de la couverture vaccinale, suivi de la croissance. Parallèlement à ces priorités, d'autres problèmes de santé étaient préoccupants comme la constatation de la survenue au sein de mêmes familles de décès précoces, d'encéphalopathies progressives, de handicaps multiples. Le clinicien, confronté à ces familles désespérées, disposait de peu de moyens diagnostiques et d'une formation académique inappropriée pour résoudre ces problèmes. Le taux de consanguinité élevé à 32 %, l'absence de dépistage systématique néonatal, expliquaient que ces situations étaient loin d'être rares et demandaient à être résolues.

En 1987, l'acquisition d'un chromatographe AA/AO a permis la mise en place successive de 2 projets de coopération DGRST/INSERM : le dépistage orienté et la prise en charge des amino-acidopathies (AA) et des aciduries organiques (AO), puis la mise en place du dépistage néonatal systématique des hyperphénylalaninémies en Tunisie et leur prise en charge. Les maladies de surcharge lysosomale étaient régulièrement dépistées par le concours des laboratoires étrangers. La constatation que ces maladies n'étaient pas si rares mais bien orphelines impliqua la nécessité de former des professionnels spécialisés, de sensibiliser les médecins et les autorités au dépistage et à la prise en charge précoce, de développer le plateau technique, d'estimer la fréquence, de traiter les malades et d'étudier l'histoire naturelle et les spécificités de ces maladies. Par la formation auprès des services spécialisés parisiens, un pôle de référence s'est progressivement constitué à l'hôpital La Rabta de Tunis composé actuellement de 6 pédiatres métaboliciens, 4 nutritionnistes, 2 biologistes, 5 techniciens supérieurs, et un deuxième pôle à Sousse-Monastir composé de 2 pédiatres métaboliciens, 2 biologistes. Une collaboration fructueuse s'est établie avec les généticiens, les neuropédiatres et les neuroradiologues du nord, du centre et du sud du pays. La

sensibilisation des médecins et des autorités au dépistage et à la prise en charge précoce a débuté dans les années 1990 par la tenue régulière d'« Ecoles métaboliques » et de « Journées PCU (Phénylcétonurie) », un Diplôme universitaire MHM vient d'être instauré. L'Association Tunisienne d'Etude des Maladies Métaboliques Héréditaires du Métabolisme créée en 2004 représente, outre ses prérogatives, l'organisme officiel auprès des autorités de tutelle. Deux associations de parents : « VML (Vaincre les maladies lysosomales) Tunisie, main dans la main », « Association PCU » se sont constituées.

Le plateau technique a évolué très lentement. L'ammoniémie et la lactacidémie sont pratiquées dans un seul centre hospitalier. Peuvent être réalisés : la chromatographie en couche mince des acides aminés, la chromatographie CG/SM des acides organiques, le dosage quantitatif de la phénylalanine, l'homocystéine, le succinylacétone, la carnitine, la créatine, les acides gras à très longues chaînes. Les explorations fonctionnelles permettent d'orienter le diagnostic vers des anomalies des hydrates de carbone et de la chaîne respiratoire. Le dosage enzymatique est possible pour la galactosémie, la maladie de Gaucher, la mucopolysaccharidose de type 1 et la leucodystrophie métachromatique ainsi que le screening urinaire des mucopolysaccharidoses (MPS) et des oligosaccharidoses (OS). La biologie moléculaire permet le diagnostic de la glycogénose I et III, l'acidurie argino-succinique, l'intolérance aux protéines di-basiques. Les mutations les plus fréquentes pour la maladie de Gaucher et la MPS I peuvent être caractérisées.

L'estimation de la fréquence des pathologies permet de mesurer l'ampleur du problème de santé. La Tunisie, de part sa géographie et son histoire a été sillonnée par des populations différentes. Le fonctionnement social favorise la consanguinité, celle-ci peut atteindre 50 à 90 % selon la pathologie. Selon les données (1987-2014) du laboratoire de biochimie de référence, il a été dépisté 496 aminoacidopathies (AA) et 247 acidémies organiques (AO). Les AA les plus fréquentes sont la phénylcétonurie (39 %), la leucinoïse (16 %), la tyrosinémie (15 %) et l'hyperglycinémie sans cétose (9 %). Les AO les plus fréquentes sont l'acidurie méthylmalonique (33 %), l'acidurie propionique (18 %) et l'acidurie isovalérique (5 %). La fréquence de la phénylcétonurie oscillerait entre 1/3 300 et 1/7 000 naissances vivantes (NV) contre 1/10 148 en France. Les études multicentriques ont permis de dénombrer 96 cas de MPS avec une fréquence du type IV (1/81 000 NV). L'étude de l'histoire naturelle de 34 cas de maladie de Niemann-

*Correspondance :
mfbendridi@gmail.com

Pick B a permis d'établir une prévalence à 0,5 pour 10⁵ naissances vivantes. La mise en place du registre national de la maladie de Gaucher (105 cas) montre une répartition des types 1,2 et 3 respectivement de 61 %, 24 %, 15 %, différente de celle du registre mondial (92 %, 1 %, 7 %) et du registre français (77 %, 5 %, 3,5 %).

Le suivi des patients se fait essentiellement dans l'unité des MHM du service de pédiatrie générale de l'hôpital La Rabta à Tunis composée de 17 lits. Sont admis 50 à 60 nouveaux cas par an. La prise en charge est fonction des traitements pouvant être pris en charge par la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) et l'affiliation ou non des patients. Pour les patients atteints de MHM du métabolisme intermédiaire, sont disponibles les mixtures d'acides aminés, certains médicaments spécifiques : Orfadin (NTBC), Cys-tadane, Carnitine, Citrulline, Arginine, la nutrition entérale à débit constant à domicile. Les aliments hypoprotidiques ne sont pas pris en charge. Chaque patient bénéficie d'une prise en charge diététique, les régimes sont adaptés aux habitudes alimentaires et aux possibilités des familles. Des ateliers éducatifs sont régulièrement dispensés. La formation des nutritionnistes, leur créativité et celle des mamans ont permis d'élaborer un livre de recettes (dont un couscous hypoprotidique à partir de maizena). Des livrets éducatifs pour la PCU et la tyrosinémie ont été établis.

Ainsi sont traités dans cette unité : 72 patients atteints de PCU, 30 de tyrosinémie, 63 d'acidurie organique, 51 de glycogénose I, 45 de glycogénose III, 11 d'anomalie du cycle de l'urée, 54 de cytopathie mitochondriale. Pour les maladies de surcharge lysosomale, le problème est plus complexe. Vu le coût, l'enzymothérapie de substitution et les réducteurs de substrat ne sont pas pris en charge, seuls les patients ayant participé à un essai clinique sont traités à titre compassionnel. La greffe de moelle osseuse est actuellement la seule possibilité thérapeutique. Quelques patients atteints de maladie de Gaucher et de MPS I ont pu en bénéficier. La prise en charge motrice, sensorielle et mentale se

fait en coordination avec des personnes compétentes identifiées, une consultation multidisciplinaire est en voie d'organisation. Ainsi sont suivis dans cette unité 105 patients atteints de MPS, 50 patients atteints d'OS, 30 patients atteints de maladie de Niemann-Pick, 80 patients atteints de maladie de Gaucher.

Pour les maladies difficilement traitables ou intraitables, le diagnostic prénatal est proposé, il a été effectué pour une centaine de patients.

L'intérêt et le développement portés aux MHM ont suscité la création en 2004 d'une unité de recherche, devenue laboratoire depuis 2014 (LR12SPO2).

Les acquis sont certes importants : expertise clinique, diagnostic et accessibilité au traitement d'un nombre non négligeable de pathologies ; registre national de la maladie de Gaucher ; profil clinique et mutationnel de certaines affections.

Les constatations montrent de nombreuses insuffisances, sources de mortalité et de handicap : absence de dépistage systématique néonatal, diagnostic et prise en charge tardifs, insuffisance du plateau technique, absence de certains traitements, difficulté dans la réhabilitation, absence de réseau à l'échelle nationale et maghrébine, frustration des parents et du personnel soignant, budget limité pour le développement de la recherche.

Le taux de mortalité infantile en Tunisie a nettement diminué, il est de 16,7 pour 1 000 NV (MICS4). Les priorités ont évolué. Un programme de dépistage et de prise en charge précoce du handicap en Tunisie permettrait d'inclure l'investigation et la prise en charge des MHM.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

La mucoviscidose : évolution de la prise en charge en Algérie

R. Boukari^{a*} et Groupe d'étude sur la mucoviscidose^b Alger, Algérie

^aService de Pédiatrie, CHU Mustapha, Alger, Algérie

^bL. Smati, K.-N. Benhalla, K. Radoui, C. Kaddache, S. Touri, B. Bioud, N. Bensadi, H. Maouche, A. Dehimi, Y. Ferhani, W. Drali, A. Atek, D. Arhab, R. Benzaghrou

1. Fréquence de la maladie

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus répandue en Europe et dans les populations blanches, mais elle reste une maladie rare. Son incidence est diversement appréciée en fonction des pays. En 2012, 6 196 patients, dont 3 099 enfants, étaient recensés en France.

En Algérie et dans d'autres pays du Maghreb, il a longtemps été dit que cette maladie n'existait pas. Cette affirmation a largement entravé le diagnostic de cette affection. Aujourd'hui, l'incidence de cette maladie n'est pas connue, car les cas diagnostiqués ne sont pas enregistrés et notifiés et il n'existe pas de registre pour cette maladie.

Compte tenu du taux de consanguinité élevé, qui atteint 25 % en Algérie [1], il fait peu de doute que cette maladie de transmission autosomique récessive est plus fréquente qu'on ne le pense.

La mucoviscidose constitue un bel exemple de maladie rare qui a bénéficié d'une amélioration importante de la prise en charge grâce à l'organisation des soins et à la mise en place d'un réseau de soins [2]. En effet, malgré l'absence de traitement étiologique, il a été observé une augmentation de l'espérance de vie, qui atteint 40-50 ans dans les pays développés, grâce à cette organisation des soins, mais aussi grâce au dépistage néonatal et au diagnostic précoce.

2. Le diagnostic de la mucoviscidose en Algérie

Jusqu'en 2000, le nombre de cas enregistrés était faible. Avec la mise en place d'un réseau regroupant les pédiatres de plusieurs villes en 2008, le nombre de cas diagnostiqués a progressé et atteint aujourd'hui 180 patients enregistrés, pour la plupart des enfants. Le sous-diagnostic reste important. Seules les formes les plus sévères de la maladie sont diagnostiquées et les patients sont principalement pris en charge à Alger et Oran. Les premiers symptômes apparaissent en moyenne à l'âge de 3 mois. Le retard diagnostique est important et la médiane de délai diagnostique est 2 ans. Chez la plupart des patients, la morbidité est très importante : diarrhée chronique, malnutrition sévère, insuffisance

respiratoire chronique. La primo colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* (PA) survient à un âge médian de 2 ans et l'infection chronique concerne 50 % des patients. Quarante-huit pour cent de nos patients sont décédés à un âge médian de 2 ans.

Cet important retard diagnostique s'explique en partie par l'indisponibilité du test de la sueur, principal outil diagnostique. Jusqu'en 2008, il n'était disponible que dans une seule région. Aujourd'hui, ce test est réalisé à Alger, Oran et Constantine.

Le gène CFTR a fait l'objet d'étude dès 2008 [3]. L'identification des mutations de ce gène, réalisée chez 38 enfants et 70 parents, a permis de montrer que la mutation Delta F 508 représente 23 % des allèles contre 68 % en France [4].

Toutes ces insuffisances dans le diagnostic et la prise en charge de la mucoviscidose ont conduit les pédiatres impliqués dans le réseau national à se regrouper dans un Groupe d'étude sur la mucoviscidose sous l'égide de la Société Algérienne de Pédiatrie. Ce groupe d'étude s'est engagé, à travers un partenariat national et international, à mettre en place un programme d'action pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de mucoviscidose.

3. Les actions réalisées et les partenariats actuels sont les suivants

- La première action a concerné la sensibilisation et la formation des praticiens pour améliorer le diagnostic. Entre 2009 et 2014, plusieurs séminaires de formation se sont déroulés dans différentes régions d'Algérie en partenariat avec le Pr Gabriel Bellon, responsable du service de pédiatrie et du centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) de Lyon.
- L'accès au test de la sueur a été amélioré en augmentant le nombre de laboratoires capables de réaliser le dosage du chlore sudoral avec le partenariat du Pr Bellon et d'experts Algériens.
- Organisation de cycles de formation à la kinésithérapie respiratoire en collaboration avec P. Joud, (Institut des sciences et techniques de réadaptation de Lyon).
- Amélioration de la disponibilité des antibiotiques efficaces sur le PA, des extraits pancréatiques, et développement de l'antibiothérapie par voie inhalée.

*Correspondance :
rachida_boukari@yahoo.fr

4. Les actions à mener

Les objectifs définis par le Groupe d'étude sur la mucoviscidose sont d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients et ceci passe par :

- La poursuite de la sensibilisation et la formation des médecins, l'implantation de nouveaux centres capables d'effectuer le test de la sueur, le travail en réseau avec, comme objectif principal initial, le raccourcissement du délai diagnostique, seul à même de retarder la colonisation à PA.
- La rédaction de protocoles de diagnostic et de soins inspirés des recommandations cliniques et thérapeutiques appliquées en Europe [5,6] et adaptées à nos ressources.
- La poursuite de la formation de kinésithérapeutes respiratoires.
- La mise en place d'un registre pour notifier tous les patients et identifier les besoins en soins spécifiques et en médicaments.
- L'identification des centres de référence à un niveau national. L'absence de centres de compétence et de centres de référence constitue actuellement un obstacle réel à la prise en charge optimale de ces patients.
- Assurer la transition vers les médecins d'adultes des patients âgés de plus de 18 ans.

- La mise en place du diagnostic génétique pour identifier les mutations les plus fréquentes : ceci implique un partenariat national et international avec les laboratoires de génétique.
- Le dépistage néonatal de la mucoviscidose qui pourrait se faire, dans un premier temps, de manière ciblée pour obtenir une appréciation du taux d'incidence dans notre pays avant d'être élargi à toute la cohorte néonatale .

Références

- [1] Benallègue A, Kedji F. Consanguinité et santé publique. Etude algérienne. Arch Fr Pédiatr 1984;44:435-40.
- [2] Bellon G . Mucoviscidose : organisation de la prise en charge. Arch Pédiatr 2012;19:S44-6.
- [3] Loumi O, Ferec C, Mercier B, et al. CFTR mutations in the Algerian population. J Cyst Fibros 2008;7:54-9.
- [4] Boukari R, Smati L, Benhalla KN, et al. Cystic fibrosis in Algeria: clinical spectrum and genotypic data. J Cyst Fibros 2006;5 suppl 1:S302.
- [5] Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2014. www.rbht.nhs.uk/childrencf
- [6] Mall MA, Elborn JS. Cystic fibrosis. ERS monograph, 2014.

L'accouchement secret, dit « accouchement sous X »

N. Emam

La Famille Adoptive Française, 90 rue de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt, France
<http://lafamilleadoptivefrancaise.fr/>

Le débat sur l'accouchement sous X et le secret des origines est passionnel, parce que ces questions mettent en jeu l'enfant que nous avons été et celui que nous aurions voulu être, les parents que nous avons eus et ceux que nous aurions souhaité avoir, l'enfant que nous avons et celui que nous aurions voulu avoir, le parent que nous sommes et celui que nous aurions voulu être.

Partout et toujours, des femmes ont porté et mis au monde des enfants, sans pouvoir les assumer, et partout et toujours des enfants ont été abandonnés. On peut certes rêver d'un monde où cela n'existerait plus, mais dans l'attente que ce monde existe, comment faire en sorte que ces femmes soient accompagnées et que ces enfants naissent dans des conditions sanitaires correctes ? Les textes actuels :

- Article 326 du Code Civil :
 - *Lors de l'accouchement, la mère peut demander que le secret de son admission et de son identité soit préservé.*
- Article L222-6 du Code de l'action sociale et des familles :
 - *Toute femme qui demande, lors de son accouchement, la préservation du secret de son admission et de son identité par un établissement de santé est informée des conséquences juridiques de cette demande et de l'importance pour toute personne de connaître ses origines et son histoire...*
 - *Les frais d'hébergement et d'accouchement des femmes qui ont demandé, lors de leur admission dans un établissement public ou privé conventionné, à ce que le secret de leur identité soit préservé, sont pris en charge par le service de l'aide sociale à l'enfance du département siège de l'établissement.*
 - *Sur leur demande ou avec leur accord, les femmes mentionnées au premier alinéa bénéficient d'un accompagnement psychologique et social de la part du service de l'aide sociale à l'enfance.*
 - *Pour l'application des deux premiers alinéas, aucune pièce d'identité n'est exigée et il n'est procédé à aucune enquête.*

Toute femme a donc le droit d'accoucher sans donner ni son identité, ni aucun renseignement la concernant. La seule condition est de demander le secret lors de son admission dans un établissement de santé. Les personnes qui l'accueillent sont tenues, elles, à un devoir d'information et de recueil des indications qu'elle voudra bien donner, et celles-là seulement.

Ces textes sont très clairs ; ils sont la traduction législative d'une longue histoire.

Dès le IV^e siècle, il y avait des berceaux à la porte des églises. Les tours, apparus en Italie au VIII^e siècle se sont progressivement répandus dans toute l'Europe.

La première loi interdisant l'exposition des enfants date de 1546. St Vincent de Paul organisera au XVII^e siècle le recueil des enfants abandonnés et l'« Œuvre des enfants trouvés » sera reconnue par un édit royal de 1670. En 1691, l'Hôtel Dieu confirmait l'interdiction de demander l'identité des femmes venant pour accoucher. Avant la révolution française, 1 enfant sur 3 était « exposé » à Paris, la plupart y laissaient la vie. C'est pour les protéger que le décret loi du 23 juin 1793 a prévu que chaque district aurait l'obligation de se doter d'une maison où « la fille enceinte pourra se retirer pour faire ses couches », en précisant « il sera pourvu par la Nation aux frais de gésine et à tous les besoins pendant le temps de son séjour » et « le secret le plus absolu sera gardé sur tout ce qui la concerne ». Ce texte fut rappelé par une circulaire en 1899.

La loi du 27 juin 1904 sur le service des enfants assistés supprima le tour et permit la remise des enfants jour et nuit, on disait « à bureau ouvert », sans que soit recherchés ni le nom du déposant, ni celui de l'enfant, pas plus que son lieu et sa date de naissance s'il semble âgé de moins de 7 mois. Si la création des tours avait constitué une première mesure de protection de l'enfant, visant à endiguer l'exposition et l'infanticide, l'organisation de l'admission à bureau ouvert, tout en assurant le secret de l'identité des remettants, devait permettre d'humaniser l'abandon.

La première moitié du XX^e siècle verra l'interdiction de la contraception et de l'avortement se radicaliser ; il fallait repeupler la France après la boucherie de 14-18. En septembre 1941, un décret-loi impose aux hôpitaux publics d'accueillir les femmes de manière anonyme durant le mois précédant et le mois suivant l'accouchement.

La loi du 8 janvier 1993 a simplement introduit dans le Code Civil la possibilité pour la femme de demander le secret de son identité.

L'accouchement anonyme, ou accouchement sous X, est donc une tradition ancienne en France.

La Cour européenne des droits de l'homme (CEDH) a reconnu par l'arrêt *Odièvre* du 13 février 2003 [1] que la législation française tentait d'atteindre un équilibre et une proportionnalité entre l'intérêt de la mère à sauvegarder son anonymat et celui de l'enfant à connaître son histoire. Le Conseil constitutionnel, saisi d'une

question prioritaire de constitutionalité (QPC) a d'autre part déclaré en 2012 ces dispositions conformes à la Constitution [2]. Actuellement, 600 à 700 femmes accouchent chaque année en France en demandant le secret de leur identité.

Pourtant, certains militent aujourd'hui pour la suppression de cette possibilité donnée aux femmes. Ils affirment que l'accouchement sous X ne protège pas les femmes, mais aurait pour raison première d'augmenter le nombre d'enfants adoptables, afin de satisfaire la demande pressante des organisations de parents adoptifs et des œuvres privées, et pour premier mérite de constituer un vivier d'enfants « parfaits », puisque sans filiation biologique. Il favoriserait en outre le transfert d'enfants de milieux défavorisés vers des milieux plus favorisés [3].

Or le lien entre accouchement secret et adoption est très récent : ce n'est que le 19 juin 1923 qu'une loi autorisa l'adoption d'enfants mineurs orphelins ; le recueil des enfants sans filiation était donc organisé bien avant qu'il soit possible de les adopter. Les lois révolutionnaires avaient envisagé l'adoption des enfants mineurs, mais dès 1804, le Code Civil n'a plus autorisé que l'adoption de majeurs : l'adoptant n'adoptait pas pour accueillir et élever un enfant, mais dans le seul but de transmettre son patrimoine.

Ces mêmes militants affirment qu'il s'agit d'une spécificité française. Or, le Luxembourg connaît l'accouchement sous X depuis 1804 (Code civil napoléonien) et a affirmé expressément que cette loi n'était pas contraire à l'article 7 de la Convention Internationale des Droits de l'Enfant, (*« L'enfant est enregistré dès sa naissance et a droit dès celle-ci à un nom, le droit d'acquérir une nationalité et, dans la mesure du possible, le droit de connaître ses parents et d'être élevé par eux »*) mais conforme à l'intérêt de l'enfant tel que le prévoit l'article 3. (*« Dans toutes les décisions qui concernent les enfants, qu'elles soient le fait des institutions publiques ou privées de protection sociale, des tribunaux, des autorités administratives ou des organes législatifs, l'intérêt supérieur de l'enfant doit être une considération primordiale »*).

L'Italie n'exige pas l'identité de la femme qui accouche, l'Espagne non plus, si cette femme n'est pas mariée. Au Japon, la reconnaissance d'un enfant requiert un acte volontaire : la doctrine a bien

tenté d'affirmer que la filiation maternelle pouvait s'établir du seul fait de l'accouchement, mais la jurisprudence exige la reconnaissance expresse par la mère. Le Canada, l'Algérie, tolèrent la pratique de l'accouchement anonyme, même si aucun texte de l'autorise formellement.

Dès 2001, le droit autrichien a dépénalisé l'accouchement dans l'anonymat pour les femmes en détresse.

Pour les pays du Nord de l'Europe, l'enfant est obligatoirement rattaché à sa mère, mais ces mêmes pays ont cherché des solutions afin d'éviter les abandons sauvages. Les « Boîtes à bébés », permettant d'abandonner l'enfant « sans nom, sans question, sans sanction » se sont multipliées à partir de 1999 dans toute l'Europe. La première fut installée à Hambourg après la découverte du corps d'un bébé dans une poubelle. On en trouve aujourd'hui en Belgique, Allemagne, Suisse, Autriche, Hongrie, Tchéquie, Lituanie, Pologne. L'Inde, l'Afrique du Sud, le Canada ont suivi.

L'ONU s'est émue en 2011 de cette situation qui interdit aux enfants toute connaissance de leur histoire.

Par une loi du 7 juin 2013, applicable au 1^{er} mai 2014, l'Allemagne vient de décider la suppression des Babyklappen dans un délai de 3 ans, et d'autoriser les femmes à accoucher dans l'anonymat. En effet, ces « Boîtes » ne sont en fait que ce que furent les « tours » du moyen-âge. Elles laissent les femmes dans la plus grande des solitudes, avec le maximum de risques pour leur santé et celle de l'enfant. Aucune femme ne devrait rester seule pour donner naissance et toutes devraient pouvoir être accompagnées et accueillies quelle que soit leur demande, et même si elles souhaitent l'anonymat le plus complet.

Références

- [1] Cour Européenne des Droits de l'Homme (CEDH) : Affaire Odièvre c/France, n° 42326/98, 13 février 2003.
- [2] Conseil Constitutionnel. Décision 2012-248 QPC de 16 mai 2012. www.conseil-constitutionnel.fr/conseil.../2012248QPCccc_248qpc.pdf
- [3] Journal du droit des jeunes, avril 1998, p. 25-27.

L'accouchement sous X, un passage de relais

P. Chalon

Psychologue psychothérapeute, La Famille Adoptive Française, 90 rue de Paris,
92100 Boulogne-Billancourt, France
<http://lafamilleadoptivefrancaise.fr/>

Le jugement généralement porté sur les passages, les transmissions ou les relais si spécifiques à l'histoire d'une adoption, ne sont pas toujours bien traités et je souhaiterais simplement que **l'on change de regard** sur chacun des acteurs de l'adoption. Les enfants ne sont ni des victimes ni des enfants de substitution, les parents ne sont pas des familles d'accueil. Concernant les mères de naissance, tant que nous aurons une vénération pour les liens du sang et porterons un regard apitoyé sur les enfants et celles qui les confient en vue d'adoption, le jugement sera très négatif et préjudiciable aux enfants qu'elles auront portés.

Il est fréquent d'entendre, lorsque l'on parle du lien mère-enfant dans le cadre de l'accouchement au secret, qu'il suffirait de « presque rien », juste de « travailler » ce lien qui à la naissance semble distordu, pour qu'il se crée de manière pérenne et que ces femmes qui *a priori* ne souhaitaient pas garder leur enfant, abordent finalement la relation avec bonheur.

Pour ce faire, des équipes ou des individus pleins de **bonnes intentions** obligent ces femmes à voir le bébé même quand elles ne le souhaitent pas (car, quand elle l'aura vu ...) ; on leur pose le bébé sur le ventre même lorsqu'elles ont demandé à ne pas le voir (car, sentir ce petit contre son corps...) ; il arrive même qu'on leur demande d'allaiter pendant leur court séjour à l'hôpital sous prétexte que la montée de lait fera naître hormonalement le lien qui psychologiquement n'est pas acquis. Je passe sur l'insistance pour le choix des prénoms, des vêtements etc...

Pour certaines jeunes femmes, l'impossibilité à devenir maman se télescope avec cette obligation à devenir mère qu'elles n'ont pas choisie, et qu'elles ne peuvent assumer en aucun cas. Ce n'est que bien plus tard qu'elles pourront, peut-être, devenir les mamans d'enfants qu'elles auront désirés avec l'homme qui saura, lui aussi, devenir un papa.

C'est justement pour cela que le **terme maman est inapproprié** à ce moment précis de leur vie. Elles sont des mères de naissance ou mères biologiques et ont porté l'enfant jusqu'où elles s'en sentaient capables. Ces femmes qui confient les enfants dans ce cadre ne sont pas des mamans et de par leur histoire personnelle ne peuvent pas le devenir. C'est la raison pour laquelle elles viennent demander une aide qu'il nous faut entendre. Les forcer à maintenir un lien qu'elles ne peuvent pas assumer est dans la plupart des cas d'une incroyable cruauté sûrement involontaire !

Les femmes, qui ont eu recours à l'accouchement sous X, ne pouvant pas à ce moment de leur vie devenir des mamans, il serait vain et cruel de vouloir les y forcer. Elles ne peuvent absolument pas laisser leur identité, car le risque de se retrouver dans une situation de danger vital maintenant ou 18 ans plus tard, si l'on apprenait finalement leur geste, est très probable. Elles savent toutes que si leur situation change, elles peuvent à tout moment de leur vie rajouter des éléments identifiants dans le dossier que l'enfant trouvera un jour, s'il décide de la rechercher.

Ceux qui souhaitent, au nom de l'intérêt supérieur des enfants, la levée absolue du secret, mettraient bien souvent ces mêmes enfants en danger de mort immédiat. Nous en avons des échos, à peu de chose près, chaque semaine dans les actualités (enfant trouvé en hypothermie dans des toilettes de gare, ou agonisant sous un abribus etc...). Peut-on imaginer très honnêtement qu'une jeune femme qui saurait qu'elle peut aller anonymement dans n'importe quel hôpital pour accoucher et confier son enfant en toute sécurité, irait accoucher seule dans des toilettes de gare ?

Néanmoins, une transmission est possible : La transmission d'une histoire, celle que la mère de naissance va nous confier, seulement et seulement si la confiance est au rendez-vous. Pour pouvoir venir vers nous en toute confiance, il faut qu'elles soient sûres que nous accepterons de garder **son** secret et de l'accompagner dans le respect de sa décision.

Depuis de nombreuses années, les demandes successives de suppression de l'accouchement sous X ont donné naissance à des textes et projets de lois plus ou moins heureux. Le secret qui est vécu comme honteux pour certains et libérateur pour d'autres, n'en finit plus d'interroger le législateur mais surtout de préoccuper les personnes qui s'occupent des femmes accouchant sous X et des enfants qui, bien des années plus tard, viennent consulter leur dossier (seulement 7 % le font). Lorsqu'ils demandent à avoir accès à leurs origines, ce n'est pas une identité que **viennent chercher les enfants adoptés, mais une histoire** : « que s'est-il passé dans la vie de ma mère biologique qui l'a poussée à me confier en vue d'adoption, m'a-t-elle abandonné ? » Qui était-elle, à quoi ressemble-t-elle ? À-t-elle des problèmes médicaux génétiques qu'elle aurait pu me transmettre ? Or, ces réponses font maintenant partie du quotidien de recueil d'informations contenues tant dans les dossiers du Conseil National d'Accès aux Origines Personnelles (CNAOP) que dans ceux des Organismes Autorisés pour l'Adoption (OAA) qui accueillent des enfants nés en France. À la condition que les mères de naissance aient pu en toute confiance les y laisser

Pour se construire, chacun a besoin d'une **connaissance de son histoire**, de ses origines, de ses racines réelles ou de celles dans lesquelles il choisit de s'inscrire, mais cela ne doit se faire en aucun cas au détriment de la santé physique ou psychique de la mère et du bébé à venir ; c'est la raison pour laquelle la confiance doit s'installer entre cette jeune femme dans la détresse qui confie son enfant et celui qui recueille ses confidences. Plus la confiance sera forte sur la certitude que sa demande de « secret » sera bien inviolable, plus elle pourra se raconter et transmettre à cet enfant tous les éléments non identifiants dont il aura besoin pour retracer le cours de son histoire personnelle, sinon nous prendrons le risque que l'enfant se soit construit sur l'histoire racontée de bonne foi par les parents adoptifs et se sente trahi par eux en découvrant une histoire toute autre.

Le développement de l'adoption internationale et les règles multiples imposées par les pays qui confient leurs enfants amènent bien souvent des OAA à se voir confier des enfants pour lesquels aucune histoire d'aucune sorte ne pourra être transmise à ses parents : c'est le cas en Chine par exemple où les enfants sont dans la majorité des cas trouvés sans aucune indication sur leur origine. Que va-t-on dire à ces enfants ? Que les enfants nés en France auraient des besoins particuliers pour se construire, hors desquels ils seraient voués inexorablement aux maladies psychiques tandis que les enfants venus de l'étranger, sans histoire précise, sans connaissance réelle de leur origine, devraient eux, se développer harmonieusement ou tout au contraire vivre leur vie dans une obligation de souffrance et d'incertitude?

Il est essentiel de pouvoir transmettre son histoire à l'enfant, qu'elle soit individuelle comme en France ou collective comme en Chine. C'est l'axe de la narration qui va constituer sa colonne vertébrale et permettre à un axe affectif de se construire et de

faire famille. Il est très important de guider les enfants et les jeunes femmes sur cette voie. C'est l'inconnu qui fait peur à l'enfant. Mais si l'on part du principe qu'il est impossible de se construire sur un tel traumatisme c'est la négation de toute possibilité de résilience

L'accouchement sous X n'est pas, comme certains peuvent le prétendre « **un cadavre dans un placard** » qui poursuivrait toute sa vie l'enfant adopté et sa descendance, mais une chance donnée à un enfant de démarrer sa vie en sécurité et en étant accueilli, et à une femme de ne pas mettre sa vie en danger et d'avoir fait le meilleur choix possible pour l'enfant qu'elle porte à cette période de sa vie. Cette forme d'accompagnement permet d'apaiser suffisamment tôt ces femmes qui bénéficient d'un soutien sûr et apaisant les confortant dans le fait qu'il y aura un relais pour l'enfant.

L'haptonomie nous apprend des choses merveilleuses sur la manière de prendre en charge un bébé *in utero*, puis après sa naissance de le nourrir, de le bercer, de lui donner ou non le sein, bref de s'occuper du tout-petit avec respect dans tous les aspects de sa vie. Cette manière de prendre soin du bébé ne peut que réjouir l'adepte de la bienveillance que je suis.

Je souhaiterais juste que l'on ne se serve pas de la bienveillance, prénatale ou dans la toute petite enfance, comme d'un outil prédictif qui handicaperait à vie l'avenir psychique des enfants qui n'ont pas pu bénéficier de ces soins particuliers. Avec Boris Cyrulnik j'aimerais rappeler que les neurosciences ont fait des progrès extraordinaires et nous permettent désormais de voir grâce à l'IRM que les zones du cerveau endommagées par manque de soins, sont capables de **fonctionner à nouveau** pour peu que l'on donne une nouvelle chance à cet enfant sans désespérer de son devenir.

Cela serait pour moi la véritable bienveillance.

Le devenir des enfants nés sous X : l'expérience d'un organisme autorisé pour l'adoption en France

D. Ikidbachian

Assistante sociale, La Famille Adoptive Française, 90 rue de Paris,
92100 Boulogne-Billancourt, France
<http://lafamilleadoptivefrancaise.fr/>

Cette proposition de traiter du devenir des enfants nés sous X interpelle car elle sous-entend qu'ils entrent dans une catégorie singulière. Cette thématique est finalement assez étrangère à notre expérience de 70 années de fonctionnement d'organisme d'adoption. L'intérêt est grand à ne parler que des trains qui déraillent et ce sont précisément les trains qui arrivent à l'heure que nous aimerions évoquer ici.

Si les 7 000 enfants qui ont été adoptés par la Famille Adoptive Française n'ont pas tous été adoptés en France, plus de 3 000 ont été recueillis dans le cadre de l'accouchement sous le secret, très rapidement après leur naissance (historiquement 3 mois, puis 2 mois de délai de rétractation de la mère biologique), ce qui peut apporter une légitimité à nos propos et témoigner d'une relative expérience.

Peu d'études ont été menées sur les spécificités et le vécu des enfants nés sous X adoptés. En revanche, il y a toujours eu un vrai empressement médiatique à relayer les propos des personnes activement à la recherche de leurs origines et donc à laisser s'affirmer que l'accouchement sous X génère une souffrance, un manque inexinguibles. Rien dans les affirmations, ni dans les allégations, ni dans l'analyse de la situation ne peut rendre compte d'une convergence scientifique, mais le fait que les enfants doivent absolument avoir droit à la connaissance de leurs origines pour vivre bien est une véritable doxa et qui est infirmée par notre expérience.

Par exemple, la consultation des dossiers dans le cadre de recherches d'explications, de compréhension, d'accès à des éléments identifiants ou non reste très marginale : pour simplifier, à ce jour moins de 7 % de personnes adoptées adultes ont fait une démarche auprès de notre organisme.

Certes, il est intéressant de repérer des périodes symboliques de déclenchement de la démarche de recherche : celles des débuts d'année d'une part, ce qui traduit sans doute des préoccupations antérieures diffuses ; du décès des parents des générations passées et particulièrement de ceux qui n'auraient pas parlé d'adoption, comme cela se faisait à une époque ; de naissance

d'un enfant, qui là encore, réactive des questionnements plus anciens.

Et, en ce qui concerne les enfants, les parents sur-interprètent souvent la sensibilité de l'un, l'activité d'un autre, des difficultés scolaires comme autant de signes possibles d'un manque lié au secret des origines. L'adolescence et sa capacité à mettre le lien à l'épreuve est aussi un grand moment de solitude pour des parents si consciencieux ! Rappelons à chacun la grande banalité de ces mouvements divers sans se rigidifier non plus : la parole autour de ce thème doit circuler, mais la part des choses doit être faite, sans pathos et sans angélisme.

Évoquons plutôt tous les adultes qui ne sont pas à la recherche d'éléments, l'immense majorité, donc semble-t-il. Doit-on se dire qu'ils sont dans le déni, dans la dénégation, dans le refus de savoir, qui serait presque, lui aussi, névrotique pour le coup ? Ou peut-on se dire que ce sont des jeunes/adultes qui ont pu comprendre les différentes éventualités de situation qui ont conduit les jeunes femmes à confier leur enfant sous X ? Accepter que la loi a créé un dispositif pour qu'ils aient une famille par l'adoption, le plus rapidement possible ? Que leur mère biologique a fait une démarche responsable ? Que les parents qu'ils ont eus ont été de bons parents et que leur vie telle qu'elle s'est construite a été heureuse, autant qu'elle puisse être ?

Précisément, de notre point de vue, le point crucial de la réussite de l'adoption et de ce secret de la naissance avec lequel tous doivent vivre est la prévention primaire.

Qu'en est-il du devenir et des enfants nés sous X ? Et de quoi parle t'on ?

S'il est évident en sociologie que le milieu a une forte prévalence sur l'avenir des enfants, alors, de façon très pragmatique peut-on affirmer dès à présent que le devenir social des enfants nés sous X est essentiellement lié à celui de leur famille adoptive. (Une récente étude d'envergure et en particulier sur le développement des enfants est très instructive sur la qualité de l'environnement mais elle concerne les enfants adoptés en général [1]).

La sélection des candidats agréés pour l'adoption se base, dans notre Organisme, sur des critères qui reposent sur leurs capacités contemporaines de la démarche, à se décentrer de leurs problèmes d'infertilité pour aller vers la construction d'une parentalité adoptive qui doit être symétriquement l'affaire des 2 candidats. Elle repose aussi sur des capacités à se projeter, à

ne pas éluder ce qui les a eux-mêmes construits ou blessés dans leurs relations familiales pour aller au plus près des parents et éducateurs qu'ils souhaitent être. À avoir une vie sociale, des repères critiques personnels solides, un détachement à l'égard du regard d'autrui, à assumer une non conformité et à, ne pas être, comme me l'avait suggéré un ami psychiatre, des normopathes... Quel diagnostic extraordinaire et parlant !

Car s'il est vrai que la plupart des personnes quelles qu'en soient les raisons, ont envie d'avoir des enfants, il est indispensable que les parents par l'adoption aient les capacités à répondre aux interrogations des enfants. Cela implique qu'il n'y ait pas d'hagiographie, de jugement, pas de généralités sur les mères biologiques, pas de théories réductrices sur le pourquoi du comment. Il est essentiel qu'il y ait chez les uns et les autres des capacités à élaborer. Élaborer, quand on ne sait rien de la mère biologique, c'est s'appuyer sur le contexte légal, expliquer les droits et penser, dire, que la mère a fait une démarche responsable. Élaborer c'est ne pas anticiper, ne pas être dans une focalisation sur les origines quand l'enfant interroge aux différents stades de développement : ce sont les mêmes pour tous. Toutefois, la résonance psychique et affective peut être fort différente et c'est entre autre pour cela que nous sommes très sensibles aux capacités et potentialités des adultes à qui nous confions les enfants.

Par ailleurs, de notre point de vue, l'absence de restriction sur les origines indifférenciées possibles de leur enfant par l'adoption, est un élément positif qui augure de leurs aptitudes et de leur ouverture. Enfin, une famille élargie ouverte, motivée, impliquée est, là encore, un gage d'intégration naturelle d'un enfant, là où il va aussi pouvoir asseoir et donner sens à ses origines, dans cette famille !

Dès lors que beaucoup de bonnes conditions sont remplies pour que les choses se passent au mieux, que l'on postule que l'enfant va pouvoir se construire psychiquement et socialement auprès

de parents dont les qualités personnelles et l'inscription sociale dépassent les repères banals de la parentalité, la question se pose t'elle de leur devenir ? (Inutile de souligner aussi la dimension non pathologique de l'amour à dispenser).

En dépit de toutes ces « exigences » qui sont quand même le minimum qu'un professionnel du travail social ou de clinicien doit d'être à même d'analyser, ces parents-là existent et ce sont ceux que tout enfant devrait avoir.

L'absence de la connaissance d'origines biologiques, géographiques, de pathologies héréditaires même est-elle alors, un problème insurmontable ? L'expérience, d'une durée moyenne de 30 années d'exercice, nous indique que cela n'est absolument pas insurmontable, que les questionnements légitimes d'un enfant doivent être entendus, respectés, mais mis à leur juste place et ne doivent pas venir obérer l'adoption.

L'écho que ces questionnements vont avoir dans l'imaginaire des uns et des autres, enfants et parents, doit rester mesuré, pondéré, pas au delà de l'empathie naturelle que crée cette situation singulière et qui a permis l'opportunité d'un apparemment précoce, précocité qui est un atout indiscutable.

À nous de repérer ce qui est sain dans la démarche initiale d'adoption pour nous projeter loin, très loin, à la place de l'enfant qui nous est confié nourrisson et de faire confiance à l'humanité de chacun, parents adoptifs et enfants nés sous X, pour tirer parti du contexte qui a généré cette rencontre, leur vie. Pour tous une part d'inconnu est en nous, et la part du biologique qui pourrait poser problème dans l'adoption ne devrait pas revêtir une importance rétrograde, obsolète, à l'inverse des liens affectifs que l'adoption met en place.

Référence

[1] Enfance et Famille d'Adoption, Revue Accueil, n° 172, septembre 2014

L'atelier « Ressort » : quand l'enfant devient acteur de sa prise en charge en néphrologie pédiatrique

B. Llanas*, F. Lucats, J. Harambat, A. Godron

Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital des Enfants Pellegrin, 33076 Bordeaux cedex, France

Le projet théâtre fait partie intégrante du programme d'éducation thérapeutique (ETP) de l'équipe de néphrologie pédiatrique du CHU de Bordeaux.

L'atelier « Ressort » est proposé aux enfants greffés rénaux et à leur fratrie, en partenariat avec le Théâtre en Miettes. Le nom théâtre Ressort a été choisi par les enfants.

1. Comment le projet est né ?

Le projet est né à la demande des enfants et avec le soutien de leurs parents. En effet, lors d'un atelier chez les enfants greffés, la complexité du système immunitaire a pu être détournée grâce au théâtre. Partant de ce qui avait été évoqué au cours de la journée, ils ont créé d'eux même une scénette mettant en jeu le « roi » greffon rénal, avec la reconnaissance du système HLA grâce aux « petits soldats » et la fabrication d'anticorps stoppée à temps grâce au traitement immunosuppresseur. Cette pièce de théâtre nous a permis de vérifier par le biais de la reformulation et du jeu que les idées principales étaient bien acquises. Les enfants ont pu raconter en faisant appel à leur imaginaire ce qu'ils avaient compris, avec leurs mots, leur créativité. Ils ont pu s'exprimer, se dépasser, s'ouvrir aux autres.

À la fin du programme d'ETP, nous avons interrogé les enfants sur leurs projets et leurs désirs pour l'année suivante : ils ont répondu à l'unanimité « du théâtre ».

Nous nous sommes alors laissés guider et nous avons mené une réflexion sur ce que le théâtre pourrait apporter à ces enfants et à leur fratrie. L'insuffisance rénale chronique de l'enfant nécessite, en fonction de son évolution, un parcours de soin qui peut être très lourd (dialyse, greffe...) et occasionner de nombreuses consultations, hospitalisations et ce, tout au long de la vie de l'enfant. Nous sommes persuadés que le théâtre peut être une aide pour améliorer la qualité de vie de ces enfants, leur vécu de leur image corporelle et renforcer leur estime de soi.

Nous avons donc fait appel à des professionnels du théâtre. L'équipe du théâtre en Miettes de Bègles, près de Bordeaux, a accepté de s'engager avec nous dans ce projet. Elle a amené son expertise et une aide dans la réflexion et la mise en place de ce projet.

Voici une citation de **Sophie Marinopoulos** qui met magnifiquement en mots l'idée et les objectifs de notre projet : « *Vivre pour un enfant revient à jouer. Jouer ses peurs, jouer le monde pour comprendre, engager de l'espoir ; se projeter dans le futur, imaginer son avenir et apprendre. L'enfant a un besoin inextensible d'exprimer son monde intérieur, de faire revivre sa famille, d'être à nouveau acteur de lui même pour grandir* ».

Tout l'intérêt de la démarche pédagogique et artistique est de créer un espace-temps bienveillant et de plaisir permettant à chacun de se tromper, de rire pour remettre son corps en jeu progressivement et oser se montrer.

2. Population ciblée

Il s'agit des enfants et adolescents présentant une maladie rénale chronique : insuffisance rénale chronique ou greffe rénale.

3. Professionnels participant au projet

L'équipe d'ETP de néphrologie pédiatrique CHU de Bordeaux et l'équipe du théâtre en Miettes.

4. Référentiel de compétences et objectifs des ateliers théâtre

Il s'agit tout d'abord d'offrir la possibilité de découvrir et de s'essayer à différents registres du jeu théâtral : mime, comique, texte, improvisation pour permettre un choix en adéquation aux réalités physiques des personnes et de leurs aptitudes. La notion d'engagement et d'objectif reste le moteur pédagogique permettant aux bénéficiaires de bâtir une autre représentation de soi dans un processus respectant leurs réalités.

Objectifs et leviers de l'utilisation du théâtre

- Apprendre à gérer l'espace : celui des autres, celui de l'autre et le sien.
- Communiquer, transmettre, s'adapter au regard des autres.
- Mieux vivre dans et avec son corps.

*Correspondance :
briggittse.llanas@chu-bordeaux.fr

- Exprimer ses émotions, son ressenti, ses préoccupations.
- Repérer ses besoins et ses ressources.
- Développer la confiance en soi, envers les autres.
- Favoriser la cohésion de groupe et l'interaction : aller vers les autres et créer ensemble.
- Apporter une aide dans le processus d'acceptation de la maladie et de son traitement : « se faire du bien, c'est aussi se traiter ».
- Permettre à l'enfant de s'engager dans un processus de changement.
- Favoriser la réflexion, la conscience de soi et la transformation de ses représentations.
- Multiplier les expériences d'essais-erreurs pour permettre à l'enfant de se penser différemment et de panser ses « plaies ».
- Mettre en mots, par écrit puis en scène : pouvoir jouer ce que l'autre a écrit et voir jouer par l'autre ce que l'on a écrit.
- Finir le projet chaque année par une représentation finale dans les conditions d'un spectacle ou d'un atelier en fonction des objectifs fixés au départ avec le groupe d'enfants.

5. Évaluation du projet 2013/2014

Le projet théâtre s'est déroulé du mois d'avril 2013 au mois de juin 2014. Il s'est organisé autour d'un atelier mensuel, le mercredi de 14h00 à 17h00 (30 heures au total). Il a concerné 8 enfants greffés rénaux âgés de 6 à 19 ans. Nous avons travaillé en collaboration soignants-formateur théâtre.

Les ateliers se sont déroulés avec des temps de paroles réguliers pour structurer les désirs de chacun en fonction des ressentis individuels et des réalités du groupe. Chaque atelier débutait par des rituels de préparation dynamique (échauffements de théâtre pour se mettre ensemble et disponibles à jouer).

Les répertoires proposés sont le mime, l'écriture de texte, les masques, les clowns, le théâtre parlé....

Une représentation finale a eu lieu dans la salle de spectacle du théâtre en Miettes devant les familles au mois de juillet 2014. Elle a permis aux enfants de montrer des extraits d'une pièce (« Un

étonnant marché » d'Anne-Caroline d'Arnaud), leur travail sur un texte écrit par le groupe ainsi qu'un exercice d'improvisation. Du point de vue de l'éducation thérapeutique, le bilan est globalement très positif. On remarque une évolution dans la relation entre les enfants, leurs familles et les soignants avec par exemple des discussions sur les difficultés d'observance thérapeutique, du vécu de la maladie qui sont exprimés par les adolescents beaucoup plus librement.

Le personnel soignant a pu recueillir les réponses de certains enfants à la question « Est-ce que le théâtre t'apporte quelque chose ? » :

- « J'ai pris un peu confiance en moi, j'ai moins peur de passer devant les autres, j'ai moins de TOC et je reste plus calme. Je suis un peu plus moi-même ».
 - « Pas spécialement ».
 - « Cela me ramène à ce que je faisais avant quand j'étais petit, on me mettait seul sur scène et je n'avais pas peur, pas de trac. Le théâtre me fait revenir dans l'enfance, moins les peurs, cela me divertit, cela me donne l'envie d'en refaire. Je suis plus sûr de moi quand je suis devant les gens ».
 - « Cela m'apporte de l'émotion, de la joie. Ça m'a aidé pour parler ».
- Enfin nous avons utilisé une grille d'évaluation sur l'image de soi et perception des compétences propres chez l'enfant et l'adolescent. Cette analyse (basée sur le *self-perception profile for adolescents* (SPPA), S. Harter, 1988) a été faite avant et après le projet pour mesurer le bénéfice sur les enfants y participant.

Au terme de ce projet, nous le reconduisons et nous sommes convaincus que l'art a une place primordiale et encore sous-estimée dans l'ETP de l'enfant. Il permet de faire passer des messages simples, de les formuler autrement. En effet, l'enfant ne va pas seulement participer à un atelier ludique, il va en devenir un des acteurs, un partenaire et s'y impliquer. Cela ouvre sur d'autres perspectives, rien n'est figé, l'enfant a la possibilité de changer le cours de l'histoire et de se l'approprier. À nous de nous laisser surprendre. N'est-ce pas cela l'éducation thérapeutique : rendre le patient acteur ?

Observance et éducation thérapeutique : l'exemple des antivitamines K (AVK) en cardiopédiatrie

F. Bajolle*, M. Traore, A. Grazioli, R. Cheurfi, V. Salle

Unité médico-chirurgicale de cardiologie pédiatrique, Centre de référence des Malformations Cardiaques Congénitales Complexes – M3C, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France-Université Paris Descartes, France

La grande majorité des indications aux antivitamines K (AVK), chez l'enfant, concerne les pathologies cardiaques. Il s'agit essentiellement de la prévention des accidents thromboemboliques chez les enfants ayant une prothèse valvulaire mécanique et les enfants ayant une dérivation cavo-pulmonaire totale, méthode chirurgicale palliative utilisée pour traiter les ventricules uniques. Les autres indications sont la prévention des thromboses dans les cardiomyopathies dilatées, les anévrismes géants de Kawasaki, les troubles du rythme, l'hypertension artérielle pulmonaire, les thromboses veineuses centrales et les accidents vasculaires cérébraux associés aux cardiopathies cyanogènes. On évalue entre 500 à 1 000 le nombre d'enfants sous AVK en France pour 1 million d'adultes. Un grand nombre des accidents liés aux AVK est dû à un défaut d'éducation thérapeutique des patients (ETP) qui ne savent pas comment réagir face à certaines situations [1]. En France, depuis Juin 2008, les enfants de moins de 18 ans traités par AVK peuvent bénéficier des dispositifs d'auto-mesure de l'INR (*International Normalized Ratio*), selon des règles strictes fixées par l'HAS. Les conditions de remboursement, établies par décret, ont imposé la mise en place d'un programme d'ETP, avant toute prescription d'un dispositif d'auto-mesure, afin d'optimiser la compliance au traitement. En faisant référence à la définition de l'ETP proposée par l'OMS en 1998, nous avons créé, en 2008, un programme d'éducation thérapeutique du patient sous AVK et inclus 250 patients [2]. L'équipe actuelle comprend un cardiopédiatre, une pharmacienne, 2 infirmières d'éducation et une ARC. Le programme d'ETP des patients sous AVK et de leurs parents comprend, entre autre, l'élaboration d'un contrat éducatif entre le soignant et le soigné et la signature d'un consentement. Il s'organise en différentes séances dont une journée d'éducation initiale, des séances de renforcement téléphoniques, des séances de renforcement collectives et des séances individuelles de reprise. Les objectifs de la journée initiale sont de faire le diagnostic éducatif, de fournir aux patients une connaissance théorique sur l'anticoagulation, sur le motif de prescription des AVK, le nom du médicament, les signes évocateurs de sous et de surdosage, l'INR cible, la gestion du carnet d'AVK, les dangers de l'automédication et

des maladies intercurrentes, les interactions médicamenteuses, l'alimentation et l'organisation de la scolarité et des vacances. On accompagne également les familles pour qu'elles sachent quelle information donner à l'entourage et comment interagir avec le milieu médical. Le médecin traitant est un pilier dans la prise en charge de ces patients et doit être informé de l'inclusion de son patient, car un patient éduqué est un patient différent d'un patient simplement informé. Il est plus compétent et prend part aux discussions concernant les choix thérapeutiques car il est plus impliqué dans sa prise en charge. Le lien ville-hôpital est donc primordial chez ces patients. Nous avons également créé, au sein de notre institution, un réel réseau autour des AVK en collaboration avec les professionnels de santé (stomatologues, gynécologues, anesthésistes, psychologue et assistante sociale). Depuis 3 ans, la problématique de la transition vers l'âge adulte est également abordée de manière systématique avec les patients et leurs parents car c'est un enjeu de santé publique dans notre spécialité.

Sur le plan pratique, le patient apprend l'utilisation des dispositifs d'auto-mesure de l'INR et la rigueur de la transmission des résultats. Pour mener à bien ce programme et obtenir la meilleure compliance, différents outils pédagogiques ont été créés tels que le livret d'information générale sur les cardiopathies, le carnet AVK, un jeu éducatif, un passeport pour optimiser le transfert et une application web sur la transition pour améliorer l'offre de soins de nos patients sous AVK atteignant l'âge adulte. Enfin, les familles et les soignants ont accès à une rubrique dédiée à l'ETP sur le site du centre de référence M3C (www.carpedem.fr) et participent à des « focus groupes » dont les thèmes sont choisis par les patients (puberté, assurabilité...).

Notre jeu éducatif permet aux patients et à leurs familles de mieux connaître la maladie. Il leur apprend à réagir face à des situations de la vie courante (« que faire en cas de diarrhée » ou « quel sport est autorisé »...). Les séances collectives de jeu éducatif sont précédées d'une séance d'ETP ayant pour but de donner aux patients la capacité de répondre aux questions posées. Une personne du corps médical ou paramédical anime la partie, avec le plus d'entraînement possible. L'animateur pose d'abord la question à l'enfant, et s'il n'a pas la réponse, il interroge alors ses parents. La réponse sera source de discussion avec l'ensemble des familles et du personnel. En cas de difficulté

*Correspondance :
fanny.bajolle@nck.aphp.fr

pour le patient, on peut modifier la question jusqu'à ce que l'enfant ou la famille trouve la réponse (encourager plutôt que décourager, tout le secret de ce jeu éducatif est là !). Au total, le fait d'échanger autour de la maladie durant ces séances, et cela avec plusieurs familles, permet à l'équipe d'évaluer de manière ludique les connaissances acquises et donne, de manière indirecte, les compétences utiles aux familles pour réagir face aux situations de la vie quotidienne. Ainsi, le patient et sa famille sont acteurs dans la prise en charge, dans une ambiance compétitive, mais conviviale. Ce jeu est à l'image de notre définition de l'éducation thérapeutique au M₃C : « L'information laisse le patient passif, l'éducation le rend acteur ».

Pour tester l'efficacité de notre programme d'ETP non sélectif (en termes de niveau social, économique ou d'éducation), nous avons évalué le temps passé dans la fenêtre thérapeutique, la compliance au traitement, le respect des prescriptions et des contrôles d'INR, et les complications. Ces patients ont également été testés génétiquement pour savoir s'ils avaient un gène de susceptibilité ou de résistance aux AVK [3,4].

Ce travail concerne 104 enfants sous AVK (âge médian 8 ans), inclus entre 2008 et 2011. Les patients réalisaient eux-mêmes les INR mais les ajustements de dose étaient faits par un soignant. La durée de suivi médiane était de 481 jours [70-1001]. Le temps passé dans la fenêtre thérapeutique était de 81,4 % [5]. Ces résultats étaient stables pendant toute la durée de l'étude. Une seule complication est survenue. Les patients ont fait leur INR à la date demandée dans 86,9 % des cas. Plus de 90 % des familles ont trouvé le programme d'ETP très adapté et voulaient participer, au long cours, au programme de renforcement.

En conclusion, depuis la labélisation de notre programme d'ETP en 2010, nous pouvons dire que ce programme d'ETP pédiatrique non sélectif, basé sur l'implication des enfants et de leurs parents, a été formalisé et évalué. Il est robuste, efficace, pérenne et continue à s'enrichir. Les améliorations ont été bénéfiques aux

patients et aux soignants mais aussi à l'institution. L'entretien continu des compétences acquises par l'enfant contribue à la sécurité des patients en transition vers l'âge adulte.

Enfin, l'un des nouveaux projets de recherche en lien avec notre programme concerne les Sciences Humaines et Sociales. Nous avons initié une collaboration avec le Dr Numa-Bocage, Professeur en Sciences de l'Éducation à l'Université de Pontoise, afin de comprendre les débuts de la construction de l'expérience de soin du patient, en analysant les processus de cette construction chez l'enfant et l'adolescent. En effet, les sujets jeunes présentent des conditions particulières qui peuvent avoir un effet de loupe pour nous aider à cibler les facteurs les plus pertinents de cette construction de l'expérience dans l'éducation thérapeutique du patient en général.

Références

- [1] Bui Quoc E, Bonnet D, Bajolle F. Cécité secondaire à un surdosage en antivitamine K chez l'enfant : un argument pour l'éducation thérapeutique. *Arch Pediatr* 2012;19:22-6.
- [2] Bajolle F, Lasne D, Cheurfi R. Education thérapeutique des enfants traités par anticoagulant de type antivitamine K (AVK) et de leurs parents. In : Simon M, Traynard PY, Bourdillon F et al. *Education thérapeutique – Prévention et maladies chroniques*. Edition Elsevier Masson 2013.
- [3] Moreau C, Bajolle F, Siguret V, et al. Vitamin K antagonists in children with heart diseases: height and VKORC1 genotype are the main determinants of the warfarin dose requirement. *Blood* 2012;119:861-7.
- [4] Moreau C, Bajolle F, Siguret V, et al. Genetic resistance to warfarin therapy masked by amiodarone in a 2-year-old girl with mitral valve replacement. *J Thromb Haemost* 2013;11:555-72.
- [5] Bajolle F, Lasne D, Elie C, et al. Home point-of-care international normalized ratio monitoring sustained by a non-selective educational program in children. *Thromb Haemost* 2012;108:710-8.

Migraines, céphalées de tension, céphalées chroniques, comment s'y retrouver ?

B. Tourniaire

Centre de la douleur et de la migraine de l'enfant. AP-HP, Hôpital Armand Trousseau,
26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris, France

Cinq à 15 % des enfants selon l'âge sont migraineux. Les critères diagnostiques, définis par l'IHS (*International Headache Society*) seront décrits ici et sont détaillés dans un ouvrage récent [1]. Ils permettent de poser le(s) diagnostic(s), condition *sine qua non* de propositions thérapeutiques adaptées. Le centre de référence de la migraine de l'enfant à l'hôpital Trousseau a acquis une expertise clinique importante. L'histoire de Morgane illustre une situation fréquemment rencontrée.

Morgane, 15 ans, consulte pour des maux de tête apparus depuis ses 6 ans, avec d'emblée des crises de plusieurs heures. Ces derniers mois, elle a beaucoup consulté, devant l'aggravation des céphalées et un absentéisme scolaire important. Les médecins ont parlé de migraines, de céphalées chroniques. Des séances d'orthoptie ont été réalisées et un ostéopathe a trouvé Morgane très « tendue ». Une TDM et une IRM sont normales. Deux fois récemment, elle est venue aux urgences pour des céphalées intenses, avec nausées et vertiges. Morgane a compris qu'on lui laissait entendre que les céphalées étaient « psychologiques » puisque « tout était normal », qu'elle subit une pression scolaire importante et vit une situation familiale très difficile et conflictuelle. Elle a mal à la tête en permanence depuis des semaines, avec des crises de douleur intense où elle reste au lit, pâle, refusant de manger, de participer aux activités. À d'autres moments, elle sort avec ses amis, s'amuse...mais continue à avoir mal, ce qui induit des doutes dans son entourage.

Comment s'en sortir ? Quel(s) diagnostic(s) poser ? La situation actuelle de Morgane peut sembler très « brouillée », depuis 6 mois, avec une intrication d'éléments cliniques et de situation personnelle. Souvent alors, les éléments fusent dans toutes les directions en consultation, avec des bribes de description des céphalées, d'autres sur les circonstances déclenchantes, la situation familiale... Garder son cap pendant la consultation est primordial, en ayant en tête un « guide de consultation ».

1. Interroger sur les céphalées avant la période d'aggravation

Dans ces céphalées quotidiennes, il faut questionner d'abord sur la période avant aggravation : l'enfant avait-il des migraines et/ou

des céphalées de tension ? Quelle fréquence pour chacune d'elles ? Plus de 50 % des enfants migraineux ont des céphalées de tension associées. Cette question doit être d'emblée posée à l'enfant : a-t-il parfois tellement mal à la tête qu'il doit arrêter ses activités ? et d'autres fois un peu mal à la tête en pouvant continuer à jouer, se déplacer...? L'enfant sera questionné de manière bien séparée sur les deux, avec des mots simples pour chacun d'eux.

Critères diagnostiques de migraine

- A. Au moins 5 crises répondant aux critères B-D.
- B. Crise durant 2 à 48 heures en l'absence de traitement.
- C. Au moins 2 des caractéristiques suivantes (localisation uni ou bilatérale, pulsatile, intensité modérée à sévère, déclenchée ou aggravée par l'activité physique).
- D. Pendant la céphalée, au moins 1 des caractéristiques suivantes (nausées et/ou vomissements, phono et photophobie).

Critères diagnostiques de céphalées de tension

Opposés aux migraines : céphalée modérée, non pulsatile, n'empêchant pas les activités, sans signes digestifs, ni phonophotophobie.

2. Interroger sur la période actuelle : céphalée ou migraine chronique ?

Les céphalées chroniques sont définies comme des céphalées durant au moins 15 jours par mois au moins pendant 3 mois, en continu des heures ou des jours. Parmi elles, il faut distinguer les céphalées de tension chroniques (les enfants mènent souvent leur vie avec la douleur, se plaignent au quotidien mais maintiennent leurs activités) et les migraines chroniques (plus de 15 jours de céphalées/mois, dont au moins 8 crises de migraine) avec des céphalées intenses, des heures au lit, souvent un absentéisme scolaire important, un retentissement sur le quotidien.

3. Les facteurs déclenchants ou précipitants

Au fur et à mesure de la consultation, des éléments de vie seront précisés : pourquoi les céphalées sont-elles devenues chroniques ? Avec au premier plan bien souvent des éléments psychologiques, stress, inquiétude, surcharge de travail... plus rarement d'autres éléments apparaissent.

Parfois, les adolescents et leurs parents sont réticents à nommer ces difficultés, de peur que l'aspect clinique des céphalées soit négligé, au seul profit des aspects psychologiques. C'est pourquoi mieux vaut souvent faire d'abord préciser la description des céphalées, montrant notre intérêt pour la clinique, notre connaissance du sujet avant d'aborder ces éléments psychologiques, pour évoquer ensuite leur intrication.

L'enfant sera questionné d'abord librement sur des facteurs déclenchants qu'il aurait (ou ses parents) notés. Puis une liste lui sera citée, avec d'abord des facteurs très neutres tels que la chaleur, le bruit, la luminosité, le froid, les odeurs, les efforts sportifs, les transports, les stimulations vestibulaires, le jeûne, certains aliments ou boissons (très rarement responsables contrairement à leur réputation), la concentration scolaire, la fatigue. Des phrases et mots très simples seront utilisés pour ne pas orienter la réponse : la chaleur peut-elle te donner mal à la tête ? certaines odeurs ? quand tu cours ou fais du sport ? ... Dans la très grande majorité des cas, l'enfant répond très facilement et librement et intègre au fur et à mesure le rôle de ces éléments comme « déclencheurs ». Comme pour la description des céphalées, il est important de laisser l'enfant répondre lui-même ; ses parents pourront découvrir des facteurs déclenchants qu'ils méconnaissaient.

Les facteurs psychologiques auront parfois été abordés librement ; sinon, ils seront questionnés après les autres, de manière neutre : « quand tu es contrarié(e), stressé(e), énervé(e), cela peut-il entraîner une migraine ? » Des exemples de situations seront demandés à l'enfant. Des questions très directes et simples, sans être intrusives ni pleines de sous-entendus, aident les familles à aborder des éléments difficiles.

4. L'intrication corps/psyché

De cette discussion ouverte sur les éléments cliniques de la migraine et les facteurs déclenchants, naîtra la compréhension par la famille de leur intrication. Lorsque tout est dit simplement et sans nier l'existence de l'un ou de l'autre, il est très facile pour quasiment tout le monde de comprendre que stress, émotions, difficultés...vont aggraver une maladie sous-jacente, ici la migraine.

Les familles les plus en difficulté, avec parfois des dysfonctionnements familiaux importants, des éléments psychiatriques ou de maltraitance, n'acceptent parfois pas cette réalité ; seule prise en charge en équipe pluri-professionnelle prolongée et attentive pourra alors permettre des améliorations.

5. Les propositions thérapeutiques

Des études ont permis de faire des recommandations thérapeutiques pour le traitement de crise et le traitement de fond [1-3], basées sur une prise en charge médicamenteuse (pour le traitement des crises de migraine) et psychologique (relaxation, hypnose, psychothérapie) pour les facteurs émotionnels. Si ces derniers n'ont pas été abordés pendant la consultation, le traitement inhérent sera mal compris.

Pour Morgane par exemple, les éléments psychologiques avaient bien été recherchés auparavant par les différents soignants, mais leur existence avait « gommé » celle de la migraine sous-jacente et entraîné un refus de Morgane et sa famille. Les présenter comme des éléments aggravants permet de les faire accepter par les familles. Les explications sur la migraine, « vraie » maladie, héréditaire, sont primordiales pour une bonne compréhension et acceptation des thérapeutiques.

Le traitement de crise repose sur une prise très rapide d'AINS : ibuprofène 10 mg/kg, maximum 400 mg en première intention, orodispersible en cas de risque de vomissements, mais d'autres AINS sont possibles (kétoprofène, naproxène...). En cas d'échec, un triptan sera rapidement ajouté (30 à 60 minutes après la prise d'AINS) : le sumatriptan (AMM à partir de 12 ans et 35 kg, prescrit hors AMM par les médecins habitués dès environ 30 kg). D'autres triptans peuvent être prescrits hors AMM pour les plus adolescents. Pour les moins de 25-30 kg, en l'absence complète de médicament disponible, l'ajout rapide de paracétamol à l'AINS est parfois très utile. La voie intrarectale ne sera utilisée que pour les enfants ayant des vomissements très précoces (dans la demi-heure qui suit l'apparition de la céphalée) ; leur délai d'action est plus long que la voie orale.

Les traitements de fond médicamenteux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité chez les enfants ; ils ne seront prescrits que temporairement, et en cas d'échec des méthodes psychologiques, par des médecins connaissant la migraine de l'enfant.

Références

- [1] Migraines, céphalées de l'enfant et de l'adolescent. D. Annequin, B. Tourniaire, R. Amouroux. Springer, 2014.
- [2] Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. Recommandations de bonne pratique. Afssaps; juillet 2009.
- [3] Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Rev Neurol (Paris) 2013;169:14-29.

Douleurs abdominales, vomissements, vertiges...ça ne ressemble pas à de la migraine...et pourtant !

J. Andreu-Gallien*, B. Tourniaire

Centre de référence de la migraine de l'enfant et de l'adolescent, AP-HP, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris, France

Tous les mois, autour du 18, Léa, 5 ans, se met à vomir brutalement de façon incoercible. Elle vomit plusieurs fois par heure, ne peut rien boire ni manger, reste prostrée dans son lit pendant plusieurs jours.

Gabriel, 7 ans, a souvent mal au ventre, par crises de douleurs intenses. Il est pâle, s'allonge dans le canapé, pleure et refuse de manger. Quelques heures après, il est « comme neuf ».

Louise, 6 ans, a parfois brutalement la tête qui tourne, elle a envie de vomir. Cela passe comme c'est venu.

Youri, 15 mois, a la tête penchée régulièrement, parfois pendant quelques jours, puis il vomit et tout redevient normal jusqu'à la fois suivante.

À la lecture de ces 4 vignettes cliniques illustrant des cas de vomissements cycliques, migraine abdominale, vertige paroxystique bénin et torticolis paroxystique bénin, le lien avec la migraine ne semble pas évident. Et pourtant, ces entités sont regroupées sous le terme de syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine.

Quels liens ces syndromes ont-ils avec la migraine ? Tout d'abord ils partagent avec la migraine certaines caractéristiques sémiologiques : les symptômes surviennent par crises récurrentes spontanément résolutes sans symptômes intercritiques. Ensuite, ces symptômes surviennent chez des patients migraineux ou à forte probabilité de le devenir.

Nous rappellerons ici les caractéristiques de ces syndromes ainsi que les critères diagnostiques de la classification IHCD -3 de l'*International Headache Society*. Si la connaissance de ces critères permet d'éviter un retard diagnostique trop souvent rencontré chez nos patients, il faut cependant garder en tête que ces diagnostics sont des diagnostics d'élimination à évoquer après avoir fait les explorations nécessaires pour éliminer d'autres étiologies.

1. Vomissements cycliques

Ce syndrome se caractérise par des épisodes récurrents et stéréotypés chez un même individu de vomissements et nausées intenses. Entre les crises, les symptômes régressent complètement. Les parents décrivent souvent une pâleur et une léthargie associées. La répétition de crises stéréotypées, l'existence d'un terrain migraineux familial ou personnel, la normalité des examens complémentaires doivent faire évoquer le diagnostic.

1.1. Critères diagnostiques

- Au moins 5 crises de nausées et vomissements sévères répondant aux critères B et C.
- Crises stéréotypées chez un patient et récurrentes avec une périodicité prédictible.
- Présence de tous les critères suivants : a) nausées et vomissements : au moins 4/heure ; b) durée des crises : ≥ 1 h et jusqu'à 10 j ; c) intervalle des crises : ≥ 1 semaine.
- Aucuns symptômes entre les crises.
- Non attribué à une autre cause (en particulier digestive).

1.2. Quelques informations supplémentaires ?

- Les vomissements cycliques sont dits limités à l'enfance mais des publications récentes citent des cas chez l'adulte [1].
- Les vomissements cycliques coexistent souvent avec des migraines. Une étude a montré l'existence de migraines chez 82 % des enfants présentant des vomissements cycliques [2].
- Le diagnostic différentiel est celui de maladies métaboliques et il est prudent en particulier chez les enfants les plus petits de demander un bilan métabolique (à faire pendant une crise).
- Pour certains auteurs, des maladies mitochondriales pourraient être en cause dans ce syndrome et des traitements dans ce but sont parfois efficaces [3].

1.3. Traitement

Les vomissements cycliques sont difficiles à traiter, les traitements médicamenteux souvent un échec. Le traitement proposé est celui des migraines classiques en privilégiant les formes sublinguales, nasales et intra-rectales. Une hospitalisation pour réhydratation peut s'avérer nécessaire. La situation s'améliore souvent avec le temps avec une évolution vers des migraines plus classiques.

2. Migraine abdominale

Ce syndrome récurrent est caractérisé par des épisodes de douleur abdominale survenant par crise de 1 à 72 h et l'absence de symptômes entre les épisodes.

Lors de ces épisodes, la douleur est péri-ombilicale ou mal localisée. D'intensité modérée à sévère, elle entraîne un arrêt des activités et s'associe à des nausées et/ou une anorexie (parfois difficiles à distinguer chez l'enfant), ainsi qu'à des troubles vasomoteurs (pâleur ou au contraire flush vasomoteur).

*Correspondance :
juliette.andreu-gallien@trs.aphp.fr

2.1. Critères diagnostiques

- A. Au moins 5 crises remplissant les critères B à D.
- B. La douleur a au moins 2 des 3 caractéristiques suivantes :
 - a) douleur médiane, péri-ombilicale ou mal localisée ;
 - b) sourde ; c) modérée à sévère.
- C. Durant les crises 2 des caractéristiques suivantes : a) anorexie ; b) nausées ; c) vomissements ; d) pâleur.
- D. Durée des crises : 2 à 72 h (en l'absence de traitement ou en cas de traitement efficace).
- E. Intervalles libres : complètement asymptomatiques entre 2 crises.
- F. Non attribué à une autre cause (en particulier rénale ou intestinale).

2.2. Quelques informations supplémentaires ?

- Il faut rechercher une céphalée associée que les enfants ne signalent pas toujours. Si la céphalée existe, le diagnostic retenu est celui de migraine.
- La plupart des enfants présentant ce tableau vont évoluer vers des migraines classiques en grandissant, le diagnostic est souvent fait de façon rétrospective au moment où l'on diagnostique la migraine.

2.3. Traitement

Le traitement des crises de migraine abdominale est mal codifié. On peut proposer la prise d'AINS de manière précoce. Faute de pouvoir toujours prendre en charge de façon efficace la douleur lors des crises, les traitements de fond de type psychocorporel (relaxation, hypnose) permettent de faire diminuer leur fréquence.

3. Vertige paroxystique bénin

Cette entité est caractérisée par des crises de vertiges survenant sans prodrome et cédant spontanément chez un enfant en bonne santé.

3.1. Critères diagnostiques

- A. Au moins 5 crises répondant aux critères B et C.
- B. Épisodes de vertiges sévères survenant de manière inattendue, d'intensité maximale initialement et cédant spontanément en quelques minutes à quelques heures sans perte de connaissance.
- C. Au moins un des signes ou symptômes suivants :
 - a) nystagmus ; b) ataxie ; c) vomissements ; d) pâleur ; e) appréhension.
- D. Examens neurologique, audiométrique et vestibulaire normaux entre les crises.
- E. Non attribué à une autre cause.

3.2. Quelques informations supplémentaires ?

- Des vertiges sont très fréquemment présents lors des crises de migraine (40 % des enfants migraineux consultant au centre de la migraine de l'hôpital Trousseau) [1].

3.3. Traitement

On propose comme dans la crise de migraine un AINS dès l'apparition des symptômes. L'efficacité est difficile à évaluer car certaines crises sont spontanément très courtes.

4. Torticolis paroxystique bénin

Le diagnostic de torticolis paroxystique bénin est souvent porté tardivement. Les parents rapportent dès les premiers mois de vie des épisodes de « tête penchée » associés à des vomissements, des pleurs.

4.1. Critères diagnostiques

- A. Crises récurrentes chez un jeune enfant répondant aux critères B et C.
- B. Tête penchée d'un côté (ou de l'autre) avec une discrète rotation, cédant spontanément après quelques minutes à quelques jours.
- C. Pendant les crises présence d'un ou plusieurs signes suivants :
 - a) pâleur ; b) irritabilité ; c) malaise ; d) vomissements ; e) ataxie (plus fréquente chez les plus âgés).

4.2. Quelques informations supplémentaires ?

- L'évolution se fera parfois vers un vertige paroxystique ou une migraine.
- Lorsque l'enfant sera en âge de le faire, il décrira souvent une céphalée associée.

4.3. Traitement

Le traitement n'est pas codifié. Une prise précoce d'AINS améliore souvent la symptomatologie.

5. Un nouveau syndrome épisodique associé à la migraine ?

Les coliques du nourrisson sont citées dans la nouvelle classification comme un syndrome épisodique potentiellement lié à la migraine comme le suggèrent des études récentes faisant le lien entre antécédents maternels de migraines, coliques du nourrisson et survenue ultérieure de migraines [4,5]

Références

- [1] Kumar N, Bashar Q, Reddy N, et al. Cyclic Vomiting Syndrome (CVS): is there a difference based on onset of symptoms--pediatric versus adult? BMC Gastroenterol 2012;12:52.
- [2] Boles RG. High degree of efficacy in the treatment of cyclic vomiting syndrome with combined co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline, a case series. BMC Neurol 2011;11:102.
- [3] Annequin D, Tourniaire B, Amouroux R. Migraine, céphalées de l'enfant et de l'adolescent. Paris : Springer, 2014.
- [4] Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. JAMA 2013;309:1607-12.
- [5] Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Before the headache: infant colic as an early life expression of migraine. Neurology 2012;79:1392-6.

Relaxation, hypnose, psychothérapie pour les céphalées : ça marche vraiment ! À certaines conditions...

E. Fauconnier

Psychologue et psychomotricienne DE
Centre de référence de la migraine et centre de la douleur de l'enfant et de l'adolescent, AP-HP,
hôpital Armand Trousseau, 26, avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris, France

Bien souvent, dans les consultations pédiatriques, lorsqu'un enfant a « toujours mal à la tête », que les résultats des examens médicaux sont normaux et que les traitements antalgiques habituellement efficaces ont été proposés, c'est alors que l'on fait appel au psychologue. Sous entendu, puisque les médicaments ne fonctionnent pas, le mal de tête serait « psychologique » et donc « pas réel » ?

« Ma douleur, personne n'y croit ! Mon prof dit que ça m'arrange... » et la déception est grande lorsque la réponse donnée est « vous devriez aller chez le psychologue ». Ainsi, aborder la dimension psychologique en « dernier recours » est souvent perçu dans une dualité : la réalité de la douleur ou la folie psychologique. Il nous paraît donc essentiel de parler des facteurs émotionnels petit à petit et non lorsqu'on se retrouve à cours de solution.

Mais alors, dans quelle mesure l'abord psychothérapeutique fonctionne-t-il ? C'est avant tout parce que le médecin en est convaincu. Comme le recensent Amouroux *et al.* [1], 9 méta-analyses et cochranes démontrent l'efficacité des méthodes thérapeutiques non-médicamenteuses dans les céphalées chez l'enfant. Les parents sont souvent sensibles à cet argument d'une « technique moins nocive ». Toutefois, proposer un lieu pour en parler « ailleurs » ne signifie pas pour autant « plus ici ».

Le somaticien a besoin d'avoir confiance dans le thérapeute auquel il adresse l'enfant et sa famille. Le thérapeute, de son côté, doit pouvoir faire appel au médecin lorsque les manifestations somatiques s'aggravent.

1. Les « petits maux de tête »

Dans les cas de céphalées, dont le retentissement est peu important, quelques séances peuvent suffire pour abaisser la fréquence et l'intensité des douleurs. Ainsi, il nous paraît essentiel de nouer un réseau de professionnels de confiance, aux compétences et spécialités différentes, pour que la thérapie proposée puisse « fonctionner ». Ces thérapeutes peuvent être

psychologues ou psychomotriciens, exerçant en cabinet ou au sein de CMP ou CMPP.

Les thérapies psycho-corporelles proposent une médiation « qui passe par le corps », justement là où s'inscrit la douleur et permettent au patient de s'autonomiser dans la gestion de celle-ci. L'hypnose propose de modifier la perception douloureuse de l'enfant grâce aux métaphores évoquées par celui-ci (un étai qui serre, un marteau qui tape...). À partir de ces images, l'hypnothérapeute apprend à l'enfant à moduler l'intensité de sa douleur grâce à l'apprentissage de l'auto-hypnose.

La relaxation, quant à elle, est d'abord un travail tonique : abaisser le tonus musculaire pour abaisser la tension psychique. Dans certaines méthodes (Jacobson, [2]), c'est en se concentrant sur les états de tension musculaire que le sujet apprend à les repérer. Lorsque la contraction musculaire cesse, le patient prend conscience des sensations de relâchement puis peu à peu de l'état émotionnel qui y est associé. Le thérapeute peut aussi suggérer des images mentales « ton bras est lourd comme un tissu de velours épais » tout en mobilisant le corps dans le but de favoriser la dimension relationnelle et la verbalisation. La relaxation thérapeutique (méthode Bergès) est une expérience du corps que l'enfant vient faire dans sa relation au thérapeute [3]. Les thérapies psychocorporelles permettent donc de médiatiser par la parole la sensation qui s'inscrit dans l'immédiateté du corps : « Ce qui fait tenir le corps (ce sont) les mots qui (y) sont accrochés. » [3]. C'est une invitation à ressentir son corps autrement qu'en étant douloureux. S. Sausse explique que la douleur est « hors pensée, hors représentation » [4]. L'objectif du travail thérapeutique est donc de passer de la perception immédiate à la représentation, de « j'ai mal » à « je me sens mal ». Passer de la douleur que l'on subit passivement, à l'expression verbale d'une souffrance.

2. Les « gros maux de tête »

Il y a aussi tous les patients pour lesquels cela ne suffit pas. Lorsque la situation s'est chronicisée, que l'adolescent souffre depuis plusieurs années [5], il est alors essentiel de se tourner vers une unité douleur spécialisée.

Au sein du centre de la migraine de l'enfant et de l'adolescent, nous accueillons les douloureux chroniques en consultations binômes médecin-psychologue afin d'incarner d'emblée l'intrication des facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux. C'est une invitation à élargir le point de vue de l'enfant et de sa famille à propos de la douleur. Nous ne nous intéressons plus au « recueil formalisé » [5], mais nous posons la question « et toi, qu'est-ce que tu ressens ? » pour tenter de rétablir un lien entre le raisonnement rationnel et l'expérience sensorielle, affective et émotionnelle de la douleur. Parfois, ce dispositif suffit à faire émerger une demande qui n'avait pas pu se formuler avant. Mais parfois, les adolescents n'adressent aucune demande hormis autour du symptôme douloureux qu'il faudrait « faire taire » à tout prix. C'est donc un paradoxe puisque nous allons l'inviter à en parler mais autrement.

Les psychologues de notre service proposent des psychothérapies associées ou non à un temps de relaxation. Pour S. Missonnier [4], il s'agit d'entendre la douleur comme « un message codé » et c'est à cette condition que les méthodes psychothérapeutiques aident le patient à verbaliser ce que le corps « dit pour lui » [5]. Les patients céphalalgiques chroniques sont souvent de brillants élèves, à l'emploi du temps chargé d'activités sportives et culturelles extrascolaires. Ils expliquent qu'ils ne sont pas stressés parce qu'ils dépensent une telle énergie à « faire taire » cette émotion (et les autres), qu'ils ne ressentent plus : « ça fait rien ! ». « L'esprit s'endolorit avec le corps » [6]. Pour ces patients intelligents, parler de soi consiste à raconter des éléments factuels, une histoire fragmentaire dénuée d'affect [7]. C'est donc un travail d'intégration, de mise en lien, d'appropriation de ses sensations que nous leur proposons pour ne plus avoir l'impression d'être trahi par ce corps qui se transforme, fait souffrir et que l'on ne connaît plus. À force de penser à la douleur, ils ne pensent plus à rien d'autre et surtout pas à ce que l'adolescence vient bouleverser sur les plans physique et identitaire : « Donnez-moi un médicament pour que ça s'arrête, que je redevienne comme avant ! ». Voilà une demande équivoque.

Les symptômes de ces patients touchent aux fonctions vitales (sommeil, alimentation, digestion, articulations) qui contribuent à faire qu'on est « mal dans sa peau, avec les autres », « qu'on a mal à soi » [7]. Ces adolescents sont donc épuisés par ces

troubles et par toutes les stratégies qu'ils doivent inventer pour « surtout ne plus avoir mal ». Nous visons donc à « redistribuer l'énergie » [6] attirée par la douleur pour que le patient puisse à nouveau investir des lieux de plaisir et renouer des relations de bonne qualité.

Nous abordons aussi les retentissements scolaires car plus l'absentéisme est important, plus la situation risque de s'aggraver. Lorsque le retour à l'école est impossible malgré les aménagements scolaires, un temps d'hospitalisation est présenté comme un lieu de mise à distance des conflits. Il s'agit aussi, pour nous, professionnels, de repérer nos limites et de passer le relais. L'axe le plus important de notre travail est donc de proposer un travail en réseau : avec les parents, principaux partenaires, l'école, les différents intervenants médicaux et paramédicaux et les lieux d'accueil adaptés pour assurer une reprise de la scolarité. Ces orientations doivent se faire dans un climat de confiance et se révéler suffisamment contenant pour être acceptées par la famille et bénéfiques pour les enfants et les adolescents.

Références

- [1] Amouroux R, Rousseau-Salvador C, Bittar M, et al. Approches psychothérapeutiques dans les céphalées chez l'enfant et l'adolescent. In: Annequin D, Tourniaire B, Amouroux R. *Migraine, céphalées de l'enfant et de l'adolescent*. Paris: Springer; 2014.
- [2] Guiose M. *Relaxations thérapeutiques*. Paris: Heures de France 2007.
- [3] Bergès-Bounes M, Bonnet C, Ginoux G, et al. *La relaxation thérapeutique chez l'enfant. Corps, langage, sujet*. Méthode J. Bergès. Paris: Masson; 2008.
- [4] Thiboud D, Vignes M, Suc A, et al. Consultation conjointe dans la douleur de l'enfant, une forme de soins à temps partiel ? *Empan* 2008;1:73-81.
- [5] Tourniaire B, Reiter F. La consultation douleur en binôme, médecin/psychologue : corps et psyché indissociables. *Arch Pediatr* 2012;19 H272-3.
- [6] Burloux G. *Le corps et sa douleur*. Paris: Dunod; 2004.
- [7] Dechaud-Perbus M, Du Pasquier MA, Frère Artinian C, et al. *La psychothérapie psychanalytique corporelle*. Paris: Presses Universitaires de France; 2011.

Depuis le nouveau calendrier vaccinal, les rattrapages sont-ils simplifiés ?

O. Romain^{a,b*}, F. Vié Le Sage^a, V. Dufour^a, E. Grimprel^{a,d}, N. Guérin^a, R. Cohen^{a,c}

^aInfovac, 27 Rue Inkermann, 94100 Saint Maur, France

^bHôpitaux Universitaires Paris Sud, Site Antoine Béclère, Service de Pédiatrie et Réanimation néonatales, Paris, France

^cCHIC Créteil. Service de pédiatrie, Créteil, France

^dHUPE, Hôpital Trousseau, Service de Pédiatrie, Paris, France

Quelles que soient les causes du retard par rapport au nouveau calendrier des vaccinations et aux recommandations vaccinales de l'année en cours, le rattrapage vaccinal depuis le nouveau calendrier 2013 est plus simple, mais son organisation plus complexe.

Nous ne reprenons pas les grands principes ni les détails de chaque situation de rattrapage, disponibles sur le site Infovac: http://www.infovac.fr/index2.php?option=com_docman&task=docget&Itemid=&id=1124

Pour les vaccins Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, il existe :

- D'une part des vaccins combinés normalement dosés pour la primovaccination, le DTCaPHibHéP : Infanrix- Hexa[®], le DTCaPHib : Tétravac[®], Infanrix Tétrax[®] (qui n'a pas l'AMM pour la primo vaccination), le DTCaP : Infanrix Quinta[®] et Pentavac[®] ;
- D'autre part des vaccins combinés faiblement titrés dosés en valences diphtérie (dose 15 fois plus faible) et tétanos (dose 2 fois plus faible) ; le TP : Revaxis[®] et aussi en coqueluche ; les DTCaP : Répévac[®], Boostrix Tétrax[®].

De nouvelles complications dans l'organisation des schémas de rattrapage se sont rajoutées à la suite des difficultés d'approvisionnement ou des ruptures de stock complètes ayant eu lieu l'année précédente ou cette année, auxquels il va falloir malheureusement s'habituer pour plusieurs raisons (*Bulletin Infovac Septembre 2015*).

1. Adultes et adolescents

1.1. Jamais vaccinés

L'absence en France de DTPolio sans autre valence, n'autorise pas pour autant l'utilisation de DTPolio, ni de DTCaPolio, en primovaccination. Ces vaccins n'ont pas fait l'objet d'étude en primo vaccination et ont une immunogénicité faible. Chez l'adulte et l'adolescent jamais vacciné, l'indication d'utiliser un vaccin avec D et T (DTPolioCa) est donc à discuter suivant le contexte (risque théorique mais non démontré de réactogénicité accrue en cas de doses multiples de coqueluche),

Les rappels de 25, 45, 65 ans, puis tous les 10 ans se feront avec un DTPolio sauf si nécessité de DTCaPolio pour raison professionnelle.

1.2. Incomplètement vaccinés

1.2.1. Vaccination DTPolio

Vaccination DTPolio chez l'adulte ayant eu au moins 5 doses dans l'enfance : appliquer la règle 5-25 ans pour le recalcul sur le calendrier vaccinal 25-45-65 ans : refaire une dose lors du rendez-vous vaccinal si la dernière a plus de 5 ans, ou attendre le prochain rendez-vous vaccinal sans dépasser un intervalle de 25 ans depuis la dernière dose.

1.2.2. Coqueluche

- Adulte (ou adolescent également incomplètement vacciné pour diphtérie, tétanos, poliomyélite) n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des 5 dernières années, un rappel coquelucheux avec le vaccin quadrivalent DTCaPolio est recommandé, en particulier, à l'occasion du rappel diphtérie-tétanos-poliomyélite fixé à l'âge de 25 ans.
- Cocooning : parents et toutes les autres personnes susceptibles d'avoir un contact étroit et durable avec un nourrisson dans ses 6 premiers mois : a) Personnes non antérieurement vaccinées contre la coqueluche ou n'ayant pas reçu de vaccin coquelucheux depuis l'enfance (dernière dose > 5 ans) : elles recevront une dose de vaccin DTCaPolio. b) Personnes antérieurement vaccinées à l'âge adulte contre la coqueluche et à nouveau en situation d'être en contact étroit et répété avec des nourrissons âgés de moins de 6 mois : elles recevront une dose de rappel de vaccin DTCaPolio si la vaccination coquelucheuse antérieure remonte à 10 ans ou plus.

Dans tous les cas, un délai minimum de 1 mois devra être respecté par rapport au dernier vaccin DTPolio. Par la suite, le recalcul sur le calendrier en cours pour les rappels DTPolio ultérieurs se fera suivant les recommandations en cours (25-45-65 ans puis tous les 10 ans).

*Correspondance :
olivier.romain@abc.aphp.fr

Tableau I
Schéma vaccinal de rattrapage

Âge début vaccination	Vaccins	Nb de doses	Primo vaccination	Premier rappel	Rappels suivant
1-5 ans	DTCaPolio Hib HB	3 1 3	Mois 0 : DTCaPolioHB-Hib (1) Mois 2 : DTCa Polio + HB10 (2)	Mois 8 à 12 : DTCaPolio +HB10 (2)	À 6 ans et/ou ≥ 2 ans après 1 ^{er} rappel : DTCaPolio (3)
6-10 ans	DTCaPolio HB	3 3	Mois 0 et 2 : DTCaPolio +HB10 (2)	Mois 8 à 12 : <i>idem</i>	À 11-13 ans ou ≥ 2 ans après 1 ^{er} rappel : DTCaP(4)
11-15 ans	DTCaPolio HB	3 2	Mois 0 : DTCaPolio (3) + HB20(6) Mois 2 : DTCaPolio (3) Mois 6 : HB 20 (6)	Mois 8 à 12 : DTCaPolio (3)	À 25 ans : DTCaPolio (4) puis tous 20 ans
≥ 16 ans	DTCaPolio (4)	3	Mois 0 : DTCaPolio (4) Mois 2 : DTPolio (5)	Mois 8 à 12 : DTPolio (5)	25 ans : DTP (5) ou DTCaPolio (4) si coq précédant a plus de 10 ans

(1) Hexa (à faire hors AMM après 36 mois) ; (2) Tetra + HB10 ou Hexa moins lyophilisat Hib (à faire hors AMM après 36 mois) ; (3) Infanrix Tetra® ou Tetravac® ; (4) BoostrixTetra® ou Repevax® ; (5) Revaxis® ; (6) Engerix B20® ou GenhevacB®.

Chez l'adulte et l'adolescent, il est recommandé de respecter un intervalle de 10 ans entre une coqueluche documentée et une revaccination coquelucheuse.

1.2.3. ROR

Toutes les personnes nées depuis 1980 devraient avoir reçu 2 doses de vaccin rougeole-rubéole-oreillons.

- Les personnes nées avant 1980, non vaccinées et sans antécédent de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) exerçant une profession de santé ou en charge de la petite enfance, devraient avoir reçu une dose de rougeole-oreillons-rubéole (sans contrôle sérologique préalable).
- Les femmes nées avant 1980, non vaccinées contre la rubéole et ayant un projet de grossesse doivent avoir reçu ou recevoir une dose de vaccin trivalent.

(De nombreux experts InfoVac pensent que quel que soit l'âge, pour les personnes non immunisées contre la rougeole ou les oreillons ou la rubéole, 2 doses de vaccin trivalent à 2 mois d'intervalle sont nécessaires.)

2. Enfants

2.1. Cas habituels

2.1.1. Rougeole, oreillons, rubéole

Les recommandations françaises depuis 2013 précisent qu'à partir de l'âge de 1 an, tous les enfants non vaccinés doivent recevoir 2 doses de vaccin rougeole-oreillons-rubéole, à au moins 1 mois d'intervalle et de préférence avant 2 ans. Si une dose unique par ROR ou Rouvax® a été faite pour prophylaxie après contact entre 6 et 11 mois, ne pas en tenir compte

2.1.2. Vaccination diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, Haemophilus b, hépatite B

Il faut maintenant quel que soit l'âge, simplement 2 doses espacées de 2 mois avec 1 rappel 6 à 8 mois plus tard. Le rappel suivant se cale

ensuite soit à 6 ans, soit à 11 ans et/ou > 2 ans après le 1^{er} rappel. Le tableau I est disponible sur le site Infovac. Pour un sujet qui n'aurait jamais été vacciné : il donne le nombre de doses en fonction de l'âge de début de la vaccination. Pour un sujet incomplètement vacciné, il donne le nombre de doses qu'il aurait dû recevoir en fonction de l'âge qu'il avait lors de la première dose déjà reçue.

2.1.3. Méningocoque C

Pas de modification depuis 2013 pour le rattrapage.

2.1.4. Pneumocoque

Rattrapage Prévenar 13 (PCV13) ou Pneumo 23 (PPV23) ?

- Nourrissons < 12 mois : PCV13 : Faire la ou les doses manquantes dès que possible mais en laissant 8 semaines d'intervalle minimum. Un rappel est recommandé à 11 mois mais avec un intervalle minimum de 5 à 6 mois après la primovaccination. Deux doses de primo faites par erreur avec moins de 6 semaines d'intervalle : revenir à un schéma en 3 doses.
- Enfants âgés de 12 à 23 mois : 2 doses PCV13, à au moins 8 semaines d'intervalle. Pas de rappel.
- Enfants âgés de 24 mois à 5 ans à risque d'infection Invasive à Pneumocoque (IIP) : a) Déjà vaccinés avec le PCV13 : 1 dose de vaccin PPV23, au moins 8 semaines après le dernier PCV13. b) Jamais vaccinés avec le PCV13 : 2 doses de PCV13 à 8 semaines d'intervalle puis 1 dose de PPV23 au moins 8 semaines après.
- À partir de 5 ans et à risque d'infection invasive à pneumocoques (IIP) :
 - Sans immunosuppression, sans brèche, sans implant : 1 dose de PPV23.
 - Avec immunosuppression ou syndrome néphrotique ou brèche ostéoméningée ou implant cochléaire ou candidat greffe : a) Jamais vaccinés : 1x PCV 13 puis 8 semaines plus tard 1 x PPV 23. b) Vaccinés depuis plus de 3 ans avec PPV 23 : 1x PCV 13 puis 8 semaines après 1 x PPV 23. c) Greffe de cellules souches hématopoïétiques : primo vaccination PCV13 en 2 doses + 1 rappel (3 mois après greffe)?

Dans tous les cas, il n'y a pas actuellement d'indication à renouveler ultérieurement les doses.

2.1.5. Papillomavirus (HPV)

- 11-14 ans : 2^e dose non réalisée : la faire dès que possible (4-5 mois minimum).
- 15-19 ans : rattraper la ou les doses manquantes en respectant un intervalle d'au moins 1 à 2 mois avec la 1^{re} dose et d'au moins 4-5 mois si rappel.

2.2. Statut vaccinal incertain ou inconnu ou enfant « *primo vacciné* » à tort avec un vaccin DTCaPolio (faiblement titré)

Le principe général est inchangé depuis ; faire une dose de vaccin puis faire une sérologie tétanique 4 à 6 semaines après. L'interpré-

tation est inchangée aussi. En fonction des résultats, faire les vaccins nécessaires avec des DTCaPolio selon le tableau I. Pour l'hépatite B, dans ces situations d'incertitude, pas de modification ; sérologie initiale puis attitude selon les résultats, (cf. tableau I, fiche rattrapage Infovac).

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Reproduction interdite

Conduite à tenir devant un effet indésirable post vaccinal à l'échelon collectif

R. Cohen^{a,b,c*}, E. Grimprel^{b,c}

^aUnité Court Séjour Nourrison, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94000 Créteil et UPEC, Université Paris XII, France

^bInfovac, 27 Rue Inkermann, 94100, Saint Maur, France

^cUniversité Pierre-et-Marie-Curie, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France ; Service de pédiatrie, AP-HP, hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur Arnold-Netter, 75012 Paris, France

Les polémiques vaccinales existent depuis les débuts de la vaccination. Elles ont pris une ampleur considérable depuis l'intrusion de l'Internet et des réseaux sociaux qui font office de puissants systèmes d'amplification agissant comme une *polymerase chain reaction* (PCR) pour l'ADN. Malheureusement, les sources des réseaux sociaux ou des sites Internet ne sont contrôlées par aucune autorité scientifique, les rumeurs et les informations dénigrant la vaccination y sont très abondantes, notamment en France.

Dans cet environnement, chaque praticien doit savoir

- Faire la distinction entre réactions secondaires (réellement dues au vaccin) et les évènements intercurrents apparaissant au décours d'une vaccination mais sans relation de cause à effet.
- S'informer auprès des bonnes sources sur l'état des connaissances, comme les organismes gouvernementaux nationaux (Agence nationale de sécurité des médicaments, Comité technique des vaccinations et Haut conseil de santé publique) et internationaux (Organisation mondiale de la santé, *Institut of medicine...*) ainsi que les revues scientifiques nationales et internationales.
- S'enquérir sur le rapport bénéfice / risque des vaccins en questions.

Il est tentant d'établir un lien de causalité entre deux évènements se succédant dans le temps (association temporelle) et ce d'autant plus que l'évènement est jugé sévère ou grave, inattendu, de physiopathologie obscure et touchant des personnes en bonne santé. Parmi les manifestations survenant après une vaccination, certaines sont des **réactions secondaires** causées directement par le vaccin ou son administration, d'autres cependant sont des **évènements intercurrents** indépendants qui se déclarent dans les suites de la vaccination de façon fortuite et aléatoire. Ces évènements sont inévitables et il importe de déterminer la présence ou non d'un lien potentiel de causalité.

Les maladies neurologiques démyélinisantes et les maladies auto-immunes, qui sont les maladies les plus souvent en cause dans les polémiques vaccinales actuellement prégnantes ont des causes multifactorielles associant généralement un terrain

génétique prédisposant plus ou moins défini et des facteurs environnementaux dont l'association à un moment de la vie de l'individu peuvent être à l'origine d'un déclenchement ou d'une poussée. Elles ont chacune de ce fait une incidence naturelle. Ces incidences sont connues et l'on peut donc savoir le nombre de cas attendus après un instant donné (invariable qu'il soit lié à l'administration d'un placebo ou d'un vaccin) et dans un intervalle de temps défini [1]. Il est clairement établi que ces taux d'incidence sont nettement plus élevés chez les adultes jeunes et les jeunes filles de plus de 15 ans en comparaison à celles de moins de 15 ans [1].

Quels sont les critères pour déterminer l'imputabilité d'une telle maladie liée à un vaccin ?

- Une augmentation de l'incidence de la maladie suspectée dans la population vaccinée par rapport aux non vaccinés (ou incidence « naturelle » attendue).
- Un regroupement des cas sur une période donnée sans augmentation de l'incidence globale.
- Une démonstration biologique dans de très rares cas.
- Un terrain génétique identifié en particulier dans le cadre des maladies auto-immunes.

Les systèmes de pharmacovigilance modernes notamment en Europe du Nord et aux États-Unis, permettent de détecter des signaux (ou évènements inattendus) à très faible incidence (< 1/10 000). Deux exemples d'évènements inattendus et mis en évidence : narcolepsie post Pandemrix® et invagination intestinale post vaccination contre le Rotavirus [2,3]. Ces évènements rares ont été très facilement identifiés grâce à la qualité des systèmes de pharmacovigilance mis en place et les critères d'imputabilité ont été rapidement réunis pour établir la relation de causalité.

Il existe en revanche dans la littérature des réponses claires et non ambiguës qui permettent de réfuter les arguments qui alimentent les 3 polémiques les plus entretenues en France. Pour la vaccination contre l'hépatite B et les maladies démyélinisantes, le nombre de cas déclarés dans la population vaccinée est inférieur au nombre de cas attendus dans la population générale et il n'y a pas plus de cas chez les vaccinés que chez les non-vaccinés. Ces données sont cohérentes avec les dernières données de surveillance internationale récemment publiées [4]. Pour les vaccins contre les infections à HPV aussi, de nombreuses études ont

*Correspondance :
robert.cohen@wanadoo.fr

réfuté le lien entre vaccination et affections démyélinisantes [4]. En 2015, Scheller *et al.* ont publié une étude cas-témoins réalisée en Suède et au Danemark, incluant la population féminine (soit près de 4 millions de femmes dont près de 800 000 vaccinées) des 2 pays âgée de 10 à 44 ans sur la période de 2006 à 2013, qui n'a pas retrouvé d'association entre vaccination anti-HPV et sclérose en plaque [5]. Enfin, toutes les discussions polémiques actuelles autour de la vaccination et de l'aluminium sont essentiellement franco-françaises. En effet, l'aluminium est l'adjuvant majoritairement utilisé dans les vaccins inactivés et sous-unitaires depuis 1920. Le lien entre la vaccination et la présence dans les muscles de granulomes contenant de l'aluminium est reconnu (tatouage vaccinal), mais aucune étude dans la littérature ne permet d'affirmer le lien de causalité entre les signes cliniques rapportés par un petit nombre de patients et la présence de granulomes contenant de l'aluminium. Il n'y a pas de donnée scientifique à ce jour permettant de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium [6]. Une revue systématique de la littérature concernant la sécurité des vaccins recommandés pour les enfants de moins de 6 ans a été publiée récemment et fournit d'excellentes réponses aux questions qui nous sont posées [7].

Références

- [1] Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, et al. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:979-84.
- [2] Partinen M, Saarenpää-Heikkilä O, Ilveskoski I, et al. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One* 2012;7:e33723.
- [3] Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants *N Engl J Med* 2014;370:503-12.
- [4] Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014;71:1506-13.
- [5] Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. . Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015;313:54-61.
- [6] Rapport HCSP 2013 : « Aluminium et vaccin ». <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369>
- [7] Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134:325-37.

Reproduction interdite

Conduite à tenir devant un effet indésirable post vaccinal : distinguer le vrai du faux à l'échelon individuel

E. Grimprel^{a,b}, R. Cohen^{b,c*}

^aUniversité Pierre-et-Marie-Curie, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France ; Service de pédiatrie, AP-HP, Hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur Arnold-Netter, 75012 Paris, France

^bInfovac, 27 Rue Inkermann, 94100 Saint Maur, France

^cUnité Court Séjour Nourrisson, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94000 Créteil et UPEC, Université Paris XII, France

Les vaccins étant administrés de façon préventive, généralement à des personnes en bonne santé, leur innocuité apparaît comme un impératif majeur [1]. Si aucun vaccin n'est complètement sûr et totalement efficace, les vaccins figurent aujourd'hui parmi les thérapeutiques qui ont les meilleurs rapports bénéfice-risque et bénéfice-coût.

1. Les réactions secondaires propres aux vaccins peuvent être classées en trois groupes

- Les réactions locales, les plus fréquentes, les plus bénignes, dont l'imputabilité au vaccin laisse peu de doute.
- Les réactions générales, dont l'imputabilité peut être plus difficile à affirmer compte tenu de leur caractère aspécifique et de leur fréquence spontanée dans la population générale.
- Enfin, les exceptionnels mais graves accidents immuno-allergiques qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

2. Investigation d'un effet indésirable [2,3]

Affirmer sans preuve la responsabilité d'un vaccin dans la survenue d'un événement indésirable chez un patient peut avoir de graves conséquences tant pour le patient que pour la vaccination en général. C'est pourquoi toute suspicion d'effet secondaire sévère nécessite une investigation rigoureuse comportant différentes étapes.

2.1. Poser un diagnostic clinique sans présomption d'étiologie

En dehors de quelques syndromes spécifiques, pour lesquels une relation de causalité a été établie avec la vaccination coquelucheuse (syndrome des pleurs incessants et syndrome hypotonie-

hyporéactivité...) et figurent de ce fait comme tels aux chapitres effets indésirables connus dans les AMM, de nombreuses autres manifestations peuvent être observées au décours des vaccinations qui correspondent à des situations cliniques non attendues après une vaccination. La simple description de symptômes ne peut et ne doit pas être considérée comme suffisante. Plus le diagnostic de la situation clinique rencontrée sera précis, plus l'enquête et les conseils qui en découleront seront facilités. Ainsi, il ne faut donc pas hésiter dans ces situations à demander des examens complémentaires, voire un avis de spécialiste, pour établir le diagnostic le plus précis possible. On ne peut se contenter de diagnostics aussi vagues que « éruption » ou « trouble neurologique » par exemple. Une fois la situation clinique bien décrite et classée, il reste à déterminer si la vaccination en est responsable.

2.2. Déterminer le rôle potentiel du vaccin dans cet événement indésirable

Trois questions sous-tendent cette étape :

- cet événement a-t-il déjà été décrit en association avec un vaccin ? Pour répondre à cette question, l'analyse des RCP des différents vaccins, les différents guides de vaccinations, les systèmes de surveillance des vaccins mais aussi le *Pubmed* ou le moteur de recherche *Google* sont d'un grand secours ;
- quel serait le mécanisme physiopathologique possible : allergique, inflammatoire, infectieux, auto-immun, autre ? ;
- le délai d'apparition est-il compatible avec ce mécanisme physiopathologique ? On considère, généralement, que les délais habituels sont inférieurs à 1 heure pour les réactions allergiques immédiates de type anaphylactique, inférieurs à 12 heures pour le syndrome hypotonie/hyporéactivité, inférieurs à 12-24 heures pour les réactions allergiques de type non-immédiates, de 2 à 6 semaines pour les réactions auto-immunes.

Une fois la relation causale établie comme possible, il faut alors revenir vers le patient et discuter avec lui de la possibilité ou non de poursuivre de la vaccination.

*Correspondance :
robert.cohen@wanadoo.fr

2.3. La poursuite de la vaccination est-elle nécessaire ?

On peut se baser sur le calendrier vaccinal habituel et éventuellement sur quelques sérologies vaccinales (anticorps antitétaniques, anticorps anti-HBS, plus rarement anticorps antidiphthériques ou anti-rougeole) pour déterminer la conduite à tenir.

2.4. La poursuite de la vaccination fait-elle courir un risque de récurrence ?

Cela dépend bien entendu du mécanisme supposé de l'effet indésirable. Pour les réactions allergiques, il faut distinguer :

- l'anaphylaxie, pour laquelle il existe un risque élevé de récurrence grave : des investigations sont indispensables, de même que l'arrêt de la vaccination incriminée avant identification de l'antigène responsable ;
- les réactions non anaphylactiques (urticaire, éruption), pour lesquelles des récurrences sont possibles mais peu graves, le risque d'anaphylaxie n'étant pas augmenté : la revaccination est possible éventuellement sous couverture antihistaminique.

2.5. Quelle décision prendriez-vous pour votre propre patient ou enfant ?

Des facteurs subjectifs sont sans nul doute pris en compte. Pour les experts d'Infovac, la décision implique d'une part d'avoir « le courage » de formuler un conseil clair et d'autre part de ne pas hésiter à consulter ses co-experts.

Le risque de récurrence d'une réaction inflammatoire locale ou générale est inversement proportionnel au délai avant la prochaine

dose et il n'y a pas de séquelles prévisibles. L'administration d'un anti-inflammatoire est possible.

Pour les réactions auto-immunes, le risque de récurrence est *a priori* possible et dépend de la réaction observée. Ainsi une encéphalite survenue au décours d'un vaccin rougeole-oreillons-rubéole ou un syndrome de Guillain-Barré après un vaccin tétanos constituent des contre-indications à des doses ultérieures ; en revanche, une thrombopénie post-ROR n'induit qu'une mesure de précaution pour la seconde dose.

De même, pour les complications neurologiques après vaccination anti-coquelucheuse, si l'encéphalopathie d'étiologie inconnue survenue dans les 7 jours après vaccination constitue une contre-indication à la revaccination, les pleurs persistants ou le syndrome hypotonie-hyporéactivité ne contre-indiquent plus les vaccinations ultérieures, car des récurrences n'ont pas été décrites aux doses suivantes ; une surveillance pendant 12 heures peut être proposée s'il existe une inquiétude parentale.

Références

- [1] Chen RT, Davis RL, Sheedy KM. Safety of immunizations. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 1557-81.
- [2] Immunization safety review committee of Institute of Medicine: <http://www.iom.edu/iom/iomhome/nsf/pages/immunization+safety+review>.
- [3] IOM : Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Stratton K, Ford A, Rusch E et al: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164

Comment identifier une urgence néphrologique aux urgences ?

N. Bocquet^{a*}, F. Angoulvant^a, G. Chéron^{a,b}

^aUrgences pédiatriques, AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades
149 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^bFaculté Paris Descartes, France

Le rein est un organe cliniquement longtemps silencieux ; il faut apprendre à suspecter précocement son dysfonctionnement, afin d'arrêter les agressions potentielles et d'éviter les lésions irréversibles. Il s'agit d'abord de savoir ce qu'est une « urgence néphrologique ». Nous avons exclu ce que l'on peut considérer comme des urgences urologiques (lithiases et autres obstacles, infectés ou non), mais également les urgences néphrologiques vues hors des urgences, ex : l'insuffisance rénale aiguë néonatale.

Une des rares références sur Pubmed dont le titre comporte les termes « *renal emergencies* », date de 1978 : les urgences néphrologiques citées sont l'insuffisance rénale aiguë (IRA), l'HTA sévère, et certaines complications du syndrome néphrotique [1].

1. L'IRA

La notion d'« *acute renal failure* » a été remplacée par celle de « *acute kidney injury* » [2, 3]. Les critères pRIFLE (*pediatric Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function* > 4 sem, and *End-stage kidney disease* > 3 mois) prennent en compte la diminution de la clairance de la créatinine et la durée de la diminution de la diurèse. La difficulté principale est de reconnaître l'IRA. L'aggravation d'une insuffisance rénale chronique préexistante est facile à évoquer, penser au diagnostic d'IRA en l'absence de néphropathie connue est moins évident. Il s'agit d'être alerté par ses conséquences cliniques (rétention hydro-sodée, œdèmes, hématurie macroscopique, oligurie,...) et de repérer les causes et situations à risque.

- Prérénale : Hypoperfusion rénale : diminution du volume intra vasculaire (hémorragie, déshydratation, 3^e secteur, hypoalbuminémie...), diminution du volume circulant efficace (dysfonction myocardique, vasoplégie d'un sepsis).
- Maladie rénale: glomérulaire (glomérulonéphrites), vasculaire (syndrome hémolytique et urémique (SHU), drogues-induites, thrombose, HTA maligne), interstitielle (néphrite interstitielle aiguë : drogues, infection...), tubulaire (néphrite tubulo-interstitielle aiguë : hypoxie ou ischémie, toxiques exogènes ou endogènes : hémolyse, myoglobulinurie, syndrome de lyse tumorale).

- Obstruction des voies urinaires : valves de l'urètre postérieur ; jonction pyélo-urétérale, sténose urétérale, méga-uretère sur rein unique, obstruction bilatérale (tumeur, calcul).

Le SHU et les terrains à risque comme les pathologies oncologiques, les greffes, la chirurgie cardiaque, sont prépondérants dans la survenue d'une IRA, mais leur importance varie. Les états de choc, hypovolémique, distributif (sepsis), cardiogénique, les prises médicamenteuses ou toxiques, semblent les situations les plus à risque de provoquer une IRA.

Les médicaments sont une cause croissante d'IRA. La prévalence de l'IRA atteint environ 20 % chez les adultes hospitalisés, et entre 8 et 24 % en réanimation néonatale ; la néphrotoxicité est d'origine prérénale ou rénale et est accrue sur des terrains « à risque » comme l'insuffisance rénale chronique, mais aussi dans toutes les situations d'hypovolémie : traitement diurétique, vomissements, diarrhées, insuffisance cardiaque ou hépatique avec ascite. Chez l'enfant, la néphrotoxicité tient à la combinaison d'une association médicamenteuse et/ou d'un terrain à risque, plus rarement à un médicament isolé. Une liste non exhaustive de médicaments incriminés comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et apparentés, les anti-infectieux (aminosides, bactrim, vancomycine, ciprofloxacine, acyclovir, amphotéricine B...), les chimiothérapies anticancéreuses (cisplatine, ifosfamide, méthotrexate...), les produits de contraste iodés, les anticalcineurines (cyclosporine et tacrolimus).

Connaître ces causes, c'est être capable d'évoquer le diagnostic d'IRA à un stade précoce et éviter son aggravation avec des prescriptions médicamenteuses adaptées à la fonction rénale, la décision réfléchie d'une prescription simultanée de plusieurs médicaments néphrotoxiques, la précaution d'une hydratation adaptée en cas de traitement néphrotoxique, et la prescription de perfusion de soluté sans potassium.

2. L'HTA

La prévalence de l'HTA est de 1 à 5 % chez les enfants de 1 à 18 ans. Bien que l'HTA de l'enfant soit souvent secondaire, la proportion d'HTA essentielle augmente depuis 15 ans et représente la moitié des causes d'HTA chez les adolescents. Le surpoids est un facteur de risque majeur, et plus l'HTA est sévère, plus la recherche d'une

*Correspondance :
nathalie.bocquet@nck.aphp.fr

cause doit être systématique [4]. L'interrogatoire et l'examen clinique doivent rechercher les causes suivantes.

- Une néphropathie, première cause d'HTA avec les glomérulopathies, dysplasies rénales, néphropathies de reflux, le SHU, les polykystoses, les causes rénovasculaires...
- Une cause cardiovasculaire (coarctation, artérite de Takayashu, moya moyo...).
- Une maladie auto-immune (lupus, périartérite noueuse, Goodpasture, Wegener, ..) ou endocrinienne (Cushing, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, phéochromocytome).
- Une prise de médicaments ou toxiques (corticoïdes, anticancéreux, contraception orale, intoxication à la vitamine D, amphétamines, cocaïne, alcool, tabac, mercure...).

Dans l'étude de Yang *et al.* [5], 55 enfants ont été pris en charge pour « crise hypertensive » sur 7 ans ; la moitié était des adolescents. L'HTA était essentielle dans 47 % des cas, cause majoritaire chez les adolescents et les 7-12 ans, corrélée à l'existence d'un surpoids. Elle était liée à une néphropathie (25 % des cas), une endocrinopathie 16 %, une cause neurologique 7 %, tumorale 4 %, ou cardiovasculaire 4 %.

La présentation clinique de l'HTA sévère a 2 aspects : l'« *hypertensive urgency* » sans symptômes immédiatement menaçants sur le pronostic vital ou fonctionnel d'un organe et l'« *hypertensive emergency* » où l'HTA est responsable de symptômes engageant le pronostic vital, ou responsable d'une dysfonction d'un organe cible (cœur, yeux, reins, cerveau). L'encéphalopathie hypertensive est une de ces formes, associant HTA et manifestations neurologiques : troubles de conscience, céphalées, nausées, vomissements, troubles visuels, convulsions, ou AVC. L'urgence de faire baisser la TA est fonction de la présentation clinique ; il faut se méfier d'une diminution trop rapide de cette HTA surtout présente depuis longtemps et pauci / asymptomatique.

Enfin, même si les éléments orientent vers une « urgence néphrologique », le diagnostic initial porté ou l'analyse de renseignements cliniques ou biologiques peuvent être erronés. Parmi 52 enfants pris en charge pour glomérulonéphrite aiguë (GNA) post-infectieuse sur 5 ans [6], un tiers a eu un retard au diagnostic de 1 à 8 jours : 4 enfants avaient des troubles neurologiques sévères liés à une HTA et 4 un œdème aigu du poumon avec surcharge hydro-sodée et une HTA, mais l'HTA n'avait été reconnue pour aucun d'entre eux initialement ; 4 enfants avaient une hématurie macroscopique, attribuée à une infection urinaire ou à une hémolyse, 4 une HTA dont le traitement avait été débuté mais avec un retard au diagnostic étiologique de l'HTA.

Pour expliquer ces retards, plusieurs explications sont avancées : 1) la diminution de l'incidence de la GNA depuis 20 ans, rendant son diagnostic plus rare ; 2) l'absence fréquente d'infection précédant l'épisode (notamment à streptocoque A), pouvant être considérée comme « nécessaire » au diagnostic ; 3) la rareté de survenue d'une surcharge volémique chez l'enfant, faussant l'analyse et l'interprétation des données cliniques ; 4) l'absence d'hématurie macroscopique qui multiplierait par 3 le risque de retard diagnostique.

3. Conclusion

Identifier une urgence néphrologique, c'est identifier les situations à risque d'atteinte rénale et savoir recueillir et intégrer les antécédents, les signes fonctionnels aspécifiques (troubles digestifs, asthénie, céphalées, douleurs abdominales...), les éléments cliniques (courbe de poids, prise de TA, œdèmes, état respiratoire et hémodynamique...), les éléments paracliniques immédiatement accessibles comme le labstix qui permettent d'évoquer une « agression » rénale.

Références

- [1] Monta-Hernandez F, Munoz-Arizpe R, Gordillo-Paniagua G. Renal emergencies in children. *Paediatrician* 1978;7:222-38.
- [2] Jenssen GR, Hovland E, Bangstad HJ, et al. The incidence and aetiology of acute kidney injury in children in Norway between 1999 and 2008. *Acta Paediatr* 2014;103:1192-7.
- [3] Ashraf M, Shahzad N, Irshad M, et al. Pediatric acute kidney injury: A syndrome under paradigm shift. *Indian J Crit Care Med* 2014;18:518-26.
- [4] National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl):555-76.
- [5] Yang WC, Zhao LL, Chen CY, et al. First-attack pediatric hypertensive crisis presenting to the pediatric emergency department. *BMC Pediatr* 2012;12:200.
- [6] Pais PJ, Kump T, Greenbaum LA. Delay in diagnosis in poststreptococcal glomerulonephritis. *J Pediatr* 2008;153:560-4.

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Syndrome hémolytique et urémique en pédiatrie

S. Cloarec*, L. Prat, E. Merieau, S. Benoit, J.-M. Halimi

Centre de compétence maladies rénales rares, Service de Néphrologie Pédiatrique, CHRU Clocheville, 49 Bd Béranger, 37000 Tours, France

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une microangiopathie thrombotique (MAT). C'est la première cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant, et plus particulièrement le nourrisson. Il se définit par l'association d'une anémie hémolytique avec schizocytose, d'une thrombopénie et d'une atteinte rénale nécessitant le recours à une épuration extrarénale dans la moitié des cas. Dans sa forme typique post-diarrhéique, il survient quelques jours après une diarrhée, glairo-sanglante dans la moitié des cas, et se révèle par une pâleur, une asthénie, une oligo-anurie révélant l'insuffisance rénale aiguë avec ou sans hypertension artérielle. Il peut se compliquer d'atteintes extrarénales : neurologiques, digestives (perforations et nécroses coliques), hépatiques, pancréatiques (diabète insulino-dépendant généralement transitoire) voire cardiaques et pulmonaires. Le traitement jusqu'à ces dernières années était uniquement symptomatique. Cette maladie fait l'objet en France d'une surveillance par l'Institut National de Veille Sanitaire depuis 1996 [1], dont le but est de caractériser les données épidémiologiques et de détecter rapidement les cas groupés et une éventuelle source de contamination. L'incidence annuelle est en moyenne de 0,8/10⁵ enfants de moins de 15 ans, variant selon les années entre 0,6 et 1,3 (1,2 en 2013, dont 59 % de moins de 3 ans). Le pronostic vital est mis en jeu en cas d'atteinte multiviscérale et le risque de décès varie de 3 à 5 % (1 % en France). Si la durée d'oligo-anurie est un facteur pronostique à long terme, plus d'un tiers des malades gardent des séquelles (protéinurie, diminution de la filtration glomérulaire, hypertension artérielle) même en l'absence d'épuration extrarénale initiale, rendant indispensable le suivi néphrologique à vie de ces patients [2]. Depuis les années 1980-1990, l'association est faite entre SHU typique et infection à *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC), ou producteurs de Shiga-toxines stx2 ou stx1 (STEC) avec une identification plus précise des sérotypes incriminés (séro-groupe O157 dans 43 % des cas). L'épidémie à *E. coli* O104:H4 en Allemagne en 2011 se caractérisait par une plus grande proportion d'adultes atteints (90 enfants sur 860 cas) [3]. Cette épidémie et l'arrivée de nouveaux traitements ont laissé entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le SHU typique. L'utilisation d'antibiotiques bactéricides augmente le risque de SHU par relargage des toxines ; à l'inverse une antibiothérapie bactériostatique (Azithromycine)

réduirait la production et la libération de toxines à la phase précoce [4]. Une étude française *versus* placebo devrait débuter dans les mois à venir.

Le SHU, peut parfois être secondaire à une infection à *Shigella*, à pneumocoque, à un déficit en cobalamine C ou post-médicamenteux. Le mode de révélation permet de rechercher ces causes.

Le SHU atypique plus rare (5 % des SHU), doit être évoqué selon l'âge de diagnostic, en cas de récurrence, d'antécédent familial de SHU ou en l'absence de diarrhée prodromique. Cependant, une infection bactérienne ou virale, notamment une diarrhée constituée des triggers pouvant déclencher une première poussée de SHU atypique [5]. Ces dernières années ont été marquées autant par la meilleure compréhension de cette pathologie que par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques qui en ont transformé le pronostic. En effet, l'implication de la voie alterne du complément, évoquée depuis les années 1990, a été bien confortée par la suite permettant de comprendre la physiopathologie du SHU atypique. L'origine génétique a été et continue d'être identifiée avec la découverte de nouveaux gènes des protéines régulatrices de la voie alterne du complément [5] ou l'origine immunitaire avec la détection d'anticorps anti-facteur H [6]. L'âge de révélation, le risque de rechutes et le pronostic rénal diffèrent tant sur rein natif que transplanté en fonction des mutations décrites. L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-C5 (éculizumab/Soliris®) a profondément modifié la prise en charge et le pronostic du SHU atypique.

La dysrégulation de la voie alterne du complément ainsi que l'existence de facteurs génétiques de prédisposition dans le SHU typique ne sont pas clairement établies. Quoiqu'il en soit, certaines publications laissent entrevoir la possibilité d'un intérêt de l'éculizumab en particulier dans les formes neurologiques de SHU typique [7], même si l'amélioration des paramètres hématologiques et la réduction du taux de complications ne sont pas démontrées [8]. Des études à venir devraient pouvoir répondre à ces questions.

Références

- [1] King L, Mariani-Kurkdjian P, Gouali M, et al. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez les enfants de moins de 15 ans en France en 2013. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2014 : 4 p.

*Correspondance :
s.cloarec@chu-tours.fr.

- [2] Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, et al. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1303-8.
- [3] Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, et al. An outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis* 2012;55:753-9.
- [4] Loirat C, Mariani-Kurkdjian P, Fremeaux-Bacchi V. Le syndrome hémolytique et urémique en 2013. *Arch Pédiatr* 2013;20:827-30.
- [5] Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554-62.
- [6] Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: the earlier diagnosed and treated, the better. *Kidney Int* 2014;85:1019-22.
- [7] Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011;364:2561-3.
- [8] Menne J, Nitschke M, Stingle R, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ* 2012;345:e4565.

Reproduction interdite

Parentalité et handicap

E. Thoueille

*Puéricultrice, directrice, fondatrice du Service de guidance périnatale et parentale des personnes en situation de handicap (SAPPH),
Fondation Hospitalière Sainte Marie, 26 boulevard Brune, 75014 Paris, France*

Lorsqu'il est question de parentalité et handicap dans la plupart des colloques ou des publications, il s'agit surtout du fait d'être parent d'un enfant porteur de handicap. Les enfants en situation de handicap, congénital ou survenu à différentes périodes de leur existence, bénéficient d'une espérance de vie aujourd'hui qui ne rend plus inenvisageables des projets de vie. Aux traditionnelles revendications d'accessibilité ou de compensation se sont substitués un droit à l'éducation, au travail, puis à la vie affective et sociale, droits que la loi du 11 février 2005 a encadrés. Au-delà de ces signes puissants de normalisation d'individus trop longtemps exclus du jeu social, il en est un autre tout aussi puissant sinon plus : celui d'avoir un enfant. Il ne s'agit plus d'un phénomène exceptionnel ou marginal. Mais il faut reconnaître que la solitude et l'incompréhension sont encore des réalités que ces parents vivent au quotidien. À la souffrance de ces femmes, se rajoutent les inquiétudes ou les maladresses de certains professionnels médico-sociaux, trop prompts encore à la suspicion qui déstabilise. L'anxiété de ces mères ne doit pas être comprise comme un état pathologique mais plutôt comme une préparation physique et mentale aux remaniements personnels qu'induisent la grossesse et le fait d'être parent. Même si la jeune femme a su déployer toutes ses capacités d'adaptation à sa situation singulière de personne en situation de handicap, elle peut être envahie par un sentiment d'incapacité avouée ou masquée. Pour réaliser une prise en charge adéquate, il faut sans cesse naviguer entre plusieurs écueils, une surestimation des compétences ou une mise en doute de leur savoir de parents, ou encore le fait de proposer une aide maladroitement ou malvenue à des parents sans tenir compte du désir ou des besoins des personnes, imposant d'office une travailleuse familiale ou une place en crèche. Un tiers valide, c'est rassurant ! Les personnes en situation de handicap moteur sont largement entravées dans leur autonomie par les obstacles à l'accessibilité. L'accessibilité ne se réduit pas à l'installation d'une rampe d'accès aux locaux d'une maternité ou d'une consultation, mais elle exige tout un matériel spécifique d'examen ou de soins, un aménagement de chambres dédiées et du personnel sensibilisé que nous avons eu la chance de rencontrer auprès d'expériences pilote menées conjointement à l'Institut Mutualiste Montsouris (IMM) et à la maternité de la Pitié Salpêtrière. Notre rencontre avec la sage-femme de l'IMM, Béatrice Chamois, l'équipe du Professeur Dommargues nous a permis de construire de nouveaux partenariats. Nous nous sommes appuyés, pour construire notre stratégie de prise en charge, sur les récits des parents qui témoignent de leurs

difficultés. Ces rencontres, initiées au début auprès de parents déficients visuels, nous ont permis de structurer notre programme d'accompagnement. Les mamans bénéficient, dès le début de la grossesse et souvent avant, d'une prise en charge psycho-médico-sociale qui se poursuit après la naissance. Depuis l'agrément du service par l'ARS en août 2010, notre proposition de soins s'est de plus en plus structurée et se déploie selon deux axes principaux :

- Une forme concrète et active : guidance en puériculture adaptée tout au long de la grossesse, prêt de matériel adapté que nous avons réuni grâce à des fonds de mécénat sous le nom de *handipuériculthèque*.
- Une écoute avec des propositions de dispositifs de soutien.

Dans la mesure de nos disponibilités, nous nous efforçons de faire que lors du premier rendez-vous, la famille ou la femme soit accueillie par deux membres de l'équipe. Il s'établit ainsi une sorte de contrat individualisé. Nous évaluons le juste dosage de l'aide : ne pas faire à la place des parents, mais chercher ensemble la solution la mieux adaptée aux besoins de chacun en utilisant tous les supports disponibles. Ce que nous avons appelé « puériculture adaptée » consiste à proposer des aides pratiques aux parents : transcription tactile des échographies à l'aide de planches établies par nos soins, sélection de mode de portage adapté, conseils d'aménagement de l'espace domestique (bain, change, couchage du bébé...). Notre méthode repose sur la démonstration de certains soins à donner au bébé dans une sorte de corps à corps (le bébé, la maman et la puéricultrice) après micro-analyse des gestes possibles pour mieux les décrire et mieux les transmettre. Il ne s'agit pas d'imposer un modèle ou une norme de puériculture, mais de bâtir ensemble ce qui est possible pour la mère, ce qui est souhaitable pour le bébé en fonction de ses besoins et de son âge. Bien des mères sont étonnées de découvrir en elles des capacités inconnues d'utilisation de leur corps et de leurs possibilités.

Notre travail repose sur une collaboration active. En premier lieu les maternités, qui ont compris la nécessité d'une intervention précoce de notre part. Les équipes médicales ont ouvert à notre équipe un staff mensuel commun où sont examinés conjointement les dossiers des patientes. Chacun s'exprime sur l'opportunité d'un suivi médico-social par notre service et nous rendons compte au fur et à mesure des avancées de nos accompagnements. Cette expérience innovante a permis de mieux se connaître et de développer des projets de recherche en commun permettant de mieux comprendre le parcours de soins de ces jeunes femmes jusqu'ici largement ignorées des équipes de droit commun. Ces collaborations visent un effet préventif sur la constitution des premiers liens avec le bébé et l'accès au droit universel à l'autonomie.

Exposition aux polluants de l'environnement des femmes enceintes et de leurs enfants *in utero* : premiers résultats obtenus dans le cadre du volet périnatal du programme national de biosurveillance (mères incluses dans la cohorte ELFE)

L. Guldner, C. Dereumeaux*, A. Saoudi, M. Pecheux, B. Berat, V. Wagner, S. Gorla, S. Brunel, P. de Crouy-Chanel, S. Vandentorren, A. Le Tertre, N. Velly, C. Delamaire, A. Lefranc

↓ Département santé environnement, Institut de Veille Sanitaire (InVS), Saint-Maurice, France

Dans le cadre du deuxième Plan national santé-environnement, un programme national de biosurveillance a été mis en place entre 2009 et 2010 dont le pilotage opérationnel a été confié à l'InVS. Ce programme comprend notamment un volet périnatal mis en œuvre au sein de la cohorte ELFE. L'objectif de ce volet est de décrire l'exposition des femmes enceintes et de leurs enfants *in utero* à certains polluants de l'environnement suspectés de jouer un rôle important sur la santé ultérieure de l'enfant. Cette estimation repose sur le dosage de biomarqueurs d'exposition dans des prélèvements biologiques recueillis, au moment de l'accouchement, chez un sous-échantillon de mères incluses dans la cohorte ELFE (Vandentorren et al. 2009). Les résultats descriptifs présentés concernent le plomb, le mercure, le bisphénol A (BPA), les pesticides, les dioxines (PCDD), les furanes (PCDF), les polychlorobiphényles (PCB) et les retardateurs de flamme bromés (RFB). La recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation a été réalisée pour le plomb et le mercure.

1. Matériels et méthodes

Lancée en 2011, la cohorte ELFE compte au total 18 326 couples mère/enfants recrutés en maternité, dont 4 146 mères ont été incluses dans le volet périnatal du programme national de biosurveillance.

Les échantillons biologiques ont été collectés par les sages-femmes, directement lors de l'admission en maternité (urine et sang maternels), au moment de l'accouchement (sang du cordon) ou dans les jours suivant l'accouchement (cheveux maternels). Ils ont été conservés au frais (+ 4°C) en maternité, puis transportés en camion réfrigéré, vers le centre de l'établissement français du

sang (EFS) le plus proche, pour être aliquotés et congelés à -20 °C (excepté les cheveux). Les échantillons ont été ensuite transférés dans un des trois centres EFS en charge de la biothèque ELFE dans lesquels ils ont été stockés (à -80 °C pour les échantillons d'urine et de sérum, à -196 °C pour le sang du cordon ou à température ambiante pour les cheveux) jusqu'à leur envoi vers les laboratoires de dosage. Au laboratoire, les tubes ont été conservés à l'abri de la lumière et congelés à une température de -20 °C ou à température ambiante (cheveux).

Le dosage du plomb a été réalisé par ICP-MS, sur un volume de 0,5 ml de sang de cordon. La limite de détection (LOD) était de 0,6 µg/l et la limite de quantification (LOQ) de 2 µg/l. Le dosage du mercure a été réalisé sur un segment de 3 cm de cheveux (environ 5 mg) orienté à partir de la racine, par CVAAS, sans lavage préalable des cheveux. La LOD était de 0,04 µg/g de cheveux et la LOQ de 0,14 µg/g de cheveux. Le dosage du BPA libre et total a été effectué par GC-MSMS, sur un volume de 10 ml d'urine. La LOD était de 0,1 µg/l et la LOQ de 0,3 µg/l. Le dosage des pyrèthrinoides a été réalisé par GC-MS, sur un volume de 5,5 ml d'urine. Les LOD étaient comprises entre 3 et 6 ng/l et les LOQ entre 11 et 19 ng/l. Les dosages urinaires des autres pesticides ont été réalisés par GC-MS (chlorophénols), sur un volume de 5 ml, par UPLC-MSMS (glyphosate et AMPA), sur un volume de 1 ml et par SPE UPLC/MSMS (atrazine, propoxur et organophosphorés), sur un volume de 2 ml. Les LOD étaient comprises entre 0,003 et 0,2 µg/l, et les LOQ entre 0,003 et 0,6 µg/l. Le dosage des PCDD/F et PCB a été effectué par GC-HR-MS, sur un volume de 9 ml de sérum. Les LOQ étaient comprises entre 0,9 et 5,8 pg/g de lipides pour PCDD/F et entre 11,5 et 166 pg/g de lipides pour les PCB. Le dosage des RFB a été réalisé par GC-HR-MS et par HPLC/MSMS, sur un volume de 7,5 ml de sérum. Les LOQ étaient comprises entre 0,04 et 1 ng/g de lipides.

Les distributions des niveaux d'imprégnation par le plomb, le mercure et le BPA sont décrites après prise en compte de tous les critères du plan d'échantillonnage (stratification, degrés et poids

*Correspondance :
c.dereumeaux@invs.sante.fr

d'inclusion), en vue d'obtenir des résultats représentatifs de la population cible des mères ayant accouché en 2011, en France continentale.

Il existait un défaut de couverture au niveau régional pour les mères disposant de sérum en quantité suffisante pour permettre le dosage des PCDD/F, PCB et des RFB. Ainsi, les résultats d'imprégnation par ces polluants ont été étudiés à titre exploratoire et n'étaient représentatifs que des mères sélectionnées pour ces dosages.

Les données recueillies par questionnaires à la maternité et aux 2 mois de l'enfant ont été exploitées afin d'identifier les déterminants des niveaux d'imprégnation pour certains polluants. Le modèle additif généralisé (GAM) a été utilisé pour quantifier les facteurs de risque liés à l'imprégnation.

2. Résultats

La moyenne géométrique des **plombémies** mesurées dans le sang du cordon chez 1 968 mères était de 8,30 µg/l. Le 95^e percentile (P95) de la distribution des niveaux de plomb dans le sang du cordon était de 24,3 µg/l. Les niveaux de plombémie observés dans le volet périnatal étaient inférieurs à ceux mesurés dans les études antérieures réalisées en France et à l'étranger (Falq *et al.* 2011, Frery *et al.* 2011, Etchevers *et al.* 2013). Ces niveaux s'inscrivaient ainsi dans la tendance à la diminution temporelle des plombémies, constatée en France et en Europe depuis les années 1990, suite notamment à l'interdiction de l'essence plombée (Bierkens *et al.* 2011).

La moyenne géométrique des concentrations de **mercure** mesurées dans les cheveux chez 1 799 mères était égale à 0,4 µg/g de cheveux (P95 = 1,39 µg/g). Les niveaux de mercure observés étaient du même ordre de grandeur, voire inférieurs, à ceux mesurés dans les précédentes études réalisées en France et en Europe chez des femmes enceintes ou en âge de procréer (Frery *et al.* 2011). Ils étaient supérieurs à ceux mesurés aux États-Unis, mais cet écart pourrait s'expliquer par des habitudes différentes de consommation de produits de la mer, principaux contributeurs à l'exposition au mercure (Tard *et al.* 2007).

La moyenne géométrique des niveaux de **BPA total** mesurés dans les urines était de 0,69 µg/l (P95 = 5,28 µg/l). Les niveaux de BPA observés dans cette étude étaient inférieurs à ceux mesurés dans les précédentes études réalisées en France et à l'étranger (Vandentorren *et al.* 2013). La substitution progressive du BPA dans les matières plastiques et les résines en contact

avec les denrées alimentaires pourrait constituer une explication potentielle de ces résultats (Anses 2013).

La moyenne géométrique de la concentration sérique totale de **dioxines, furanes et PCB dits « dioxin-like »** mesurée chez 78 mères était de 9,12 ng/g de lipides (P95 = 20,4 ng/g de lipides). Les niveaux observés chez ces mères étaient inférieurs à ceux observés précédemment en France et à l'étranger.

La moyenne géométrique de la concentration sérique de **PCB totaux** observée chez 208 mères était de 82,5 ng/g de lipides (P95 = 210 ng/g de lipides). Les niveaux observés chez ces mères étaient inférieurs à ceux mesurés dans les études françaises et européennes antérieures, mais supérieurs à ceux mesurés aux États-Unis et au Canada (Focant *et al.* 2013).

Les résultats descriptifs de l'imprégnation par les retardateurs de flamme bromés et par les pesticides (pyréthriinoïdes et autres pesticides) ainsi que les déterminants identifiés des niveaux d'imprégnation par le plomb et le mercure seront présentés lors du congrès.

3. Conclusion

Le dosage de biomarqueurs d'exposition permet de disposer d'une mesure intégrée (tous milieux, toutes voies) des expositions à certains polluants de l'environnement. Les premiers résultats du volet périnatal du programme français de biosurveillance, montrent des expositions globalement en diminution comparativement aux études antérieures françaises et étrangères, notamment européennes. De nouveaux résultats concernant l'exposition des femmes enceintes aux autres métaux et aux phtalates, ainsi que les résultats des analyses concernant la recherche des facteurs explicatifs de ces niveaux seront disponibles en 2015.

La répétition dans le temps d'études de biosurveillance menées sur des échantillons représentatifs de la population générale ou ciblée permet ainsi de suivre les tendances temporelles des expositions de la population aux polluants présents dans l'environnement, et ainsi notamment d'apprécier l'efficacité des politiques publiques visant à leur réduction.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Vaccins : rattrapages vaccinaux difficiles

F. Vié Le Sage*, Infovac

Pédiatre, 73100 Aix les Bains et Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), France

De très nombreuses raisons peuvent conduire un enfant ou un adulte à être en retard par rapport au calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales. Parmi ces raisons, la négligence (des parents et des médecins) est certainement la plus importante. Les infections respiratoires bénignes sont aussi considérées, à tort, par beaucoup de médecins et de familles, comme des contre-indications à la vaccination. Parfois, d'autres raisons sont au premier plan : affections sévères intercurrentes, accidents de la vie, changement de lieu de résidence, opposition des parents aux vaccins, arrivée de l'étranger... Quelle que soit la raison du retard, un rattrapage vaccinal doit être proposé à ces patients. C'est l'objectif de la fiche « Infovac » d'en tracer les grandes règles.

1. Règles de base de tout « rattrapage vaccinal »

- Assurer une protection optimale de l'enfant en fonction de ses antécédents et de son nouvel environnement éventuel.
- Protéger en priorité contre les infections les plus sévères : coqueluche avant 3 mois, infections invasives avant 2 ans, rougeole avant la deuxième année (en vaccinant correctement les adultes), etc...
- Terminer le rattrapage le plus rapidement possible, et profiter de toutes les occasions de vacciner, même si c'est au cours ou au décours d'une infection banale.
- Chaque fois que possible, recalculer sur le calendrier français en vigueur (depuis 2013 : 2, 4, 11-12 mois, 6 ans, 11-12 ans, puis rappels adulte à 25-45-65 ans, puis tous les 10 ans).
- Chaque dose de vaccin donnée antérieurement compte, « on ne recommence pas tout ».
- Respecter la tolérance de l'enfant et des parents (dates, nombre de doses à chaque séance) mais assurer la protection de l'enfant avant tout !

La fiche complète Infovac permettant de calculer les rattrapages est accessible, avec d'autres fiches, en ligne, librement, sur le site Infovac (<http://www.infovac.fr/>), « fiches vaccinations » et sur le site de l'AFPA (<http://www.afpa.org/>), onglets « nos outils » / « Documents consultation » / « Fiches de conseils vaccinations ».

2. Procédure pratique en cas de vaccination incomplète

- Déterminer, pour chaque valence, le nombre de doses que le sujet devrait avoir reçu pour sa vaccination. Suivant les cas, 2 paramètres sont à prendre en compte :
 - l'âge de l'enfant lors du début de sa vaccination si elle avait été déjà partiellement commencée : nombre de doses qu'il aurait dû avoir entre la première vaccination et la date du rattrapage ;
 - mais aussi l'âge de l'enfant ou de l'adulte au moment du rattrapage : non seulement chez le sujet jamais vacciné avant mais aussi en cas de vaccination déjà partiellement débutée. On ne dépassera pas dans ce cas le nombre d'injections qui seraient pratiquées si cet enfant était primo-vacciné à cet âge. Par exemple à 4 ans, pour la valence Hib, un enfant n'ayant eu qu'une seule dose à l'âge de 2 mois ne recevra pas 2 doses en plus mais une seule dose puisqu'elle suffit en primo-vaccination à cet âge.
- Choisir, pour administrer les doses manquantes, les combinaisons les plus adaptées en fonction de la disponibilité des vaccins et des âges auxquels ils sont enregistrés/recommandés.
- Respecter les intervalles optimaux entre les doses itératives
 - Primo-vaccination : en général, 2 mois d'intervalle pour les 2 premières doses (minimum 6 semaines). Un écart de 1 mois entre 2 doses n'est valable pour la primo-vaccination du nourrisson en DTPCaHib+HB que si elle est faite en 3 doses = schéma antérieur à 2013. Si la 2^e dose a été faite par erreur avec moins de 6 semaines d'intervalle, il faut donc poursuivre avec le schéma antérieur à 2013 en 3 doses, à 1 mois d'intervalle mais conserver le rappel à 11 mois. Un délai de 1 mois est valable aussi entre les 2 doses de vaccin ROR (intervalle de 1 mois minimum, la 2^e dose n'est pas un rappel), pour les vaccins monovalents hépatite B et pour la vaccination HPV dans le cadre d'un schéma 3+1 (1 mois pour le Cervarix®, 2 mois pour le Gardasil®).
 - Pour être considérée comme dose de rappel, une dose doit être faite au moins 5 à 6 mois après la dernière dose de primo-vaccination (minimum toléré 4 mois), quel que soit le vaccin.
 - Tous les vaccins manquants différents peuvent être donnés le même jour ou à n'importe quel intervalle (jours, semaines). Une exception : 2 vaccins vivants viraux (ROR, varicelle, fièvre jaune...) doivent être donnés le même jour ou à 4 semaines d'intervalle ! Le BCG n'est pas concerné car il s'agit d'un vaccin certes vivant mais bactérien.

*Correspondance :
fvieslesage@fvls.fr

- En pratique, le nombre d'injections simultanées habituellement effectuées le même jour en France est de 2, mais, si nécessaire, il est possible d'espacer les séances de vaccination de 1 à 2 semaines seulement. D'autres pays (nord-américains en particulier), n'hésitent pas à faire plus d'injections le même jour.

3. Proposer le schéma le plus raisonnable pour l'enfant !

Si l'utilisation d'un vaccin combiné permet de diminuer le nombre d'injections, on peut utiliser des présentations existantes. Exemple : un vaccin Infanrix Hexa[®] peut être utilisé chez un enfant de plus de 5 ans sans le mélanger au lyophilisat Hib : la partie liquide correspond alors à un pentavalent

contenant la valence hépatite B : DTPCaHB, vaccin utilisé dans beaucoup de pays bien que l'Hexa soit hors AMM en France après 36 mois.

Cependant le rattrapage n'est pas toujours facile. Nous verrons un certain nombre de cas cliniques issus des questions posées à Infovac récemment. L'actualité nous confronte à deux situations qui peuvent compliquer le rattrapage : d'une part l'augmentation des « hésitations vaccinales » et d'autre part les indisponibilités répétées des vaccins qui se multiplient.

Référence

D'après la fiche Infovac rédigée en collaboration avec Véronique Dufour, Robert Cohen, Emmanuel Grimprel, Nicole Guérin, Joel Gaudelus : septembre 2014

Vaccination anti-HPV : que faut-il croire ?

I. Hau Rainsard

Service de pédiatrie générale du Pr Epaud, CHI Créteil, 40 avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

Depuis 2007, la France comme la plupart des pays industrialisés a introduit la vaccination contre les HPV (*human papillomavirus*) en routine chez les jeunes filles. Le vaccin bivalent (Cervarix®) et le vaccin quadrivalent (Gardasil®) ont chacun démontré leur efficacité dans les essais cliniques permettant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention des lésions précancéreuses du col de l'utérus. En France chaque année, malgré le dépistage, environ 1 000 femmes meurent d'un cancer du col de l'utérus.

Fin 2013 en France la couverture vaccinale à 3 doses était de 38 % à 20 ans, mais elle chute à 20 % à 16 ans, or, il est primordial pour cette vaccination d'être effectuée avant la survenue de l'infection HPV (transmise sexuellement) pour être efficace. Ces données confirment donc la médiocrité de la couverture vaccinale en France. De plus la couverture vaccinale a chuté entre 2011 et 2013. En effet le pourcentage de jeunes filles de 15 ans ayant reçu une dose est passé de 26 % à 18 % à cause de croyances entretenues par certains médecins et fortement relayées par les réseaux sociaux et les médias qui ont suscité une défiance injustifiée.

1. Quelles sont les données de tolérance de ces vaccins anti-HPV ?

Les résultats des études françaises et internationales n'ont pas révélé jusque là d'éléments remettant en cause le profil de tolérance de ces vaccins. Avec un recul de plus de 7 ans et un grand nombre de doses, tant à l'échelon national (5,8 millions de doses) qu'international (plus de 170 millions de doses) rien ne permet de retenir l'existence d'un lien de causalité entre cette vaccination et les événements indésirables graves qui lui ont été attribués, en France notamment. Il faut rappeler que l'âge de révélation des maladies auto-immunes se situe entre 15 et 35 ans, vacciner dans cette tranche d'âge aura comme une conséquence des associations temporelles, ce qui ne veut pas dire qu'il existe un lien de cause à effet. Il faut donc comparer la fréquence des maladies dans la population vaccinée et non vaccinée. Une étude prospective a été réalisée en France à partir des données SNIIRAM (système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie). Elle a intéressé une cohorte de jeunes filles de 11-15 ans où le taux d'incidence de 9 maladies auto-immunes

n'était pas significativement différent après 3 ans de suivi dans la population vaccinée et dans la population non vaccinée (2,14 pour 10 000 personnes versus 2,06 pour 10 000 personnes/année) [1]. Plusieurs études internationales n'ont pas non plus mis en évidence une augmentation de risque liée au vaccin. Une étude récente de cohorte incluant toutes les femmes danoises et suédoises entre 10-44 ans (environ 4 millions de femmes dont 800 000 vaccinées) n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de sclérose en plaques (SEP) ou autres maladies démyélinisantes dans la population des vaccinées (1.00 IC 95 % 0,8-1,26) [2].

2. Quelles sont les données d'efficacité disponibles de ces vaccins depuis les essais cliniques ?

En raison de l'intervalle de temps long entre l'infection par l'HPV et la survenue d'un cancer du col de l'utérus, il est vrai que l'impact de la vaccination sur les cancers du col ne pourra se mesurer que dans plusieurs décennies.

L'impact de la vaccination peut, pour le moment, se mesurer sur la prévalence des infections HPV, et les premiers résultats commencent à être publiés sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus.

Les principales études d'impact de la vaccination sur la prévalence des infections liées aux HPV ont été conduites en Australie, aux Etats-Unis, au Royaume Uni et en Allemagne. En Australie, où la couverture vaccinale à 3 doses est supérieure à 70 % chez les jeunes filles de 11-12 ans, la prévalence des HPV vaccinaux a été réduite de 28,7 % à 6,7 % chez des jeunes femmes de 18-24 ans consultant au centre de planning familial, permettant d'estimer une efficacité vaccinale contre l'infection par les HPV vaccinaux à 73 % (IC 95 % : 48-86 %) [3].

Des données concernant l'impact vaccinal sur les lésions précancéreuses du col de l'utérus commencent à sortir en Australie, aux Etats-Unis et au Canada. Dans une étude australienne de cohorte rétrospective d'environ 39 000 jeunes filles qui ont eu un frottis, le taux de détection de lésions histologiques est significativement diminué chez les femmes vaccinées par rapport aux non-vaccinées (HR = 0,72, (IC 95 % : 0,58-0,91) ; l'efficacité vaccinale pour un schéma vaccinal complet a été estimée à 47,5 % (IC 95 % : 22,7-64,4) [4]. Ces résultats en situation réelle sont similaires ou parfois un peu supérieurs à ceux observés lors des essais cliniques des vaccins (qui montraient une diminution d'environ

40 % des lésions de haut grade du col de l'utérus au cours des années qui suivent la vaccination).

Ces données internationales démontrent donc l'efficacité en situation réelle sur la prévalence des infections à HPV et l'incidence des lésions précancéreuses (préalables nécessaires et indispensables au cancer du col de l'utérus). On peut donc raisonnablement espérer que d'ici quelques années on confirmera que la vaccination contre l'HPV apporte une protection supplémentaire vis-à-vis de la mortalité par le cancer du col. La stratégie vaccinale doit absolument être couplée à une amélioration de l'organisation du dépistage en France.

3. Conclusion

La quasi-totalité des pays industrialisés a émis des recommandations vaccinales HPV similaires aux recommandations françaises et certains pays réussissent à obtenir une couverture vaccinale élevée. Seuls une mobilisation importante de tous les acteurs

de santé et un état qui soutienne une politique de vaccination ambitieuse pourront permettre d'inverser la courbe catastrophique de la couverture vaccinale par HPV en France.

Références

- [1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la Vaccination contre les infections à papillomavirus humains/Juillet 2014. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=454>
- [2] Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015;313:54-61.
- [3] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis* 2012;206:1645-51.
- [4] Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med.* 2013;11:227.

Biothérapies et vaccins en pédiatrie

V. Hentgen

Centre de Référence des Maladies inflammatoires rares de l'enfant,
Service de pédiatrie, CH de Versailles, France

Les biothérapies sont un ensemble de thérapeutiques produites à l'aide de méthodes biotechnologiques reposant sur l'emploi d'organismes vivants (tissus, cellules, certaines bactéries). Elles s'opposent ainsi aux médicaments traditionnels obtenus par synthèse chimique. Les biothérapies permettent de cibler spécifiquement une molécule ou une voie métabolique et elles ont révolutionné sur les 15 dernières années la prise en charge des maladies immunologiques chez l'adulte. Leur arrivée en pédiatrie est plus récente, mais avec le nombre de molécules développées et l'extension de leurs indications, leur utilisation devient de plus en plus large et concerne un nombre de plus en plus important d'enfants. Or, utiliser des biothérapies à un âge où l'on administre habituellement à l'enfant les vaccins du calendrier vaccinal pose des questions spécifiques.

1. Quelles sont les précautions à prendre pour vacciner un enfant sous biothérapie ?
2. Est-ce que les biothérapies influencent l'efficacité vaccinale ?
3. Est-ce que le profil de sécurité des vaccins est modifié par la biothérapie ?

Nous nous focaliserons dans cette revue aux biothérapies utilisées le plus souvent en pédiatrie.

- Les inhibiteurs du TNF (étanercept, adalimumab, infliximab, ...) essentiellement utilisés en rhumatologie pédiatrique pour l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) et en gastroentérologie pédiatrique pour les maladies inflammatoires du tube digestif.
- Les inhibiteurs de l'interleukine 6 (tocilizumab) et les inhibiteurs de l'interleukine 1 (anakinra et canakinumab) utilisés essentiellement en rhumatologie pédiatrique dans l'AJI et les syndromes auto-inflammatoires.
- Le rituximab (agent destructeur des lymphocytes B CD20+) utilisé en néphrologie et hématologie pédiatrique pour les syndromes néphrotiques et les anémies hémolytiques auto-immunes sévères respectivement.
- L'éculizumab (inhibiteur de la fraction terminale du complément) utilisé essentiellement en néphrologie pédiatrique pour le syndrome hémolytique et urémique atypique.

1. Quelles sont les précautions à prendre pour vacciner un enfant sous biothérapie ?

Pour pouvoir répondre avec précision à cette question, il faut connaître la maladie de fond de l'enfant qui a conduit à la prescription de la biothérapie et le type exact de biothérapie. Néanmoins très schématiquement on peut résumer que tous **les vaccins inactivés** du calendrier vaccinal peuvent (et doivent !) être administrés à l'enfant [1].

L'enfant atteint d'une maladie inflammatoire est par ailleurs plus à risque de développer des infections graves et l'adjonction d'un traitement par biothérapie augmente ce risque de manière substantielle (le risque de faire des infections graves est multiplié par 2 par rapport à la population générale). Ainsi en dehors du calendrier vaccinal habituel, des vaccinations spécifiques doivent être effectuées : la vaccination annuelle contre la grippe et une vaccination contre le pneumocoque (primovaccination avec le vaccin conjugué, rappel par le vaccin polysaccharidique) sont nécessaires. Les patients sous éculizumab doivent par ailleurs recevoir une vaccination complète contre les infections invasives à méningocoque.

En ce qui concerne **les vaccins vivants atténués**, la question est plus complexe. Les biothérapies étant considérées comme des agents immunosuppresseurs, de principe tous les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués dès que l'enfant est sous traitement. Néanmoins les patients atteints de maladies inflammatoires sont aussi plus à risque de faire des infections graves, notamment des varicelles compliquées. Il est donc licite de se poser la question de la balance bénéfice-risque d'une telle vaccination vivante atténuée si l'enfant est sous biothérapie, mais répondre de manière certaine à la question reste difficile en raison du manque d'études sur le sujet. Il existe quelques données rassurantes pour la dose de rappel du vaccin rougeole/oreillons/rubéole chez des enfants avec une arthrite juvénile idiopathique traitée par un inhibiteur du TNF (étanercept) [2]. Mais aucune donnée n'est disponible pour la primovaccination varicelle dans le même cas de figure. Une évaluation attentive de la balance bénéfice-risque sera donc à discuter au cas par cas pour chaque patient.

En revanche cette question ne doit pas se poser pour le BCG, dont l'efficacité vaccinale est trop aléatoire pour exposer le patient à un éventuel effet secondaire vaccinal, ni pour le vaccin contre la fièvre jaune qui est un vaccin « trop virulent » pour prendre le risque de l'utiliser chez un patient même faiblement immuno-déprimé.

2. Est-ce que les biothérapies influencent l'efficacité vaccinale ?

Dans l'état actuel des connaissances il est difficile de répondre à cette question. Effectivement la réponse vaccinale pourrait déjà être directement influencée par la pathologie sous-jacente : dans le lupus actif par exemple les taux d'anticorps produits après vaccination sont significativement inférieurs par rapport à ceux des enfants sains. Les études sur l'influence des biothérapies sur ce taux d'anticorps sont discordantes et sont probablement aussi dépendantes du type de vaccin (meilleure réponse avec un vaccin adjuvanté par exemple).

On peut retenir que l'efficacité vaccinale est probablement moindre chez les enfants sous biothérapie que dans la population générale [3]. Mais cette diminution de réponse vaccinale est modérée et ne remet pas en cause la protection vaccinale. Il n'y a donc pas lieu de modifier les schémas vaccinaux des enfants sous biothérapie mais probablement à doser les anticorps anti-vaccinaux à chaque fois que c'est possible en routine et pertinent : Tétanos, Diphtérie, anti-HBS, Haemophilus sérotype b, sérotype du treize-valent...

3. Est-ce que le profil de sécurité des vaccins est modifié par la biothérapie ?

La majorité des biothérapies entraîne une immunodépression variable d'une molécule à l'autre : Rituximab > inhibiteurs du TNF > inhibiteurs de l'IL6 et IL1 > éculizumab. Cette immunodépression doit être prise en compte dans le profil de sécurité des vaccins et a conduit à la recommandation de contre-indiquer tous les vaccins vivants atténués. En raison du risque d'infections graves, il est recommandé dans la mesure du possible de mettre à jour le calendrier vaccinal et les vaccins spécifiques **avant** la mise sous biothérapie. Malheureusement cette attitude n'est pas toujours faisable, car la mise sous traitement peut être une véritable urgence pour certains patients. Enfin, pour d'autres patients c'est l'échec d'autres thérapeutiques immunosuppressives qui conditionne la mise sous biothérapie, ce qui fait que les

vaccins vivants atténués sont de toute façon contre-indiqués. On ne peut donc que plaider pour une vaccination la plus complète possible au cours des premières années de vie, avant l'apparition potentielle des maladies inflammatoires. Il faudra notamment insister pour que la vaccination contre rougeole/oreillons/rubéole soit complétée à 18 mois et que tous les enfants reçoivent une vaccination complète par le vaccin pneumococcique conjugué treize-valent au cours de leur première année de vie, comme le stipule le calendrier vaccinal français.

Une autre question régulièrement évoquée est le profil de sécurité des vaccins dans le contexte spécifique de la maladie inflammatoire sous-jacente : est-ce que la vaccination pourrait aggraver la maladie de fond ? Au jour d'aujourd'hui toutes les études sont rassurantes à ce sujet : vacciner un enfant avec une maladie inflammatoire (avec ou sans biothérapie) ne semble pas entraîner de poussée de la pathologie de fond.

4. Conclusion

Vacciner un enfant sous biothérapie est une équation complexe qui doit prendre en considération les contraintes de la maladie sous-jacente ayant conduit à la prescription de la biothérapie, le statut vaccinal de l'enfant avant l'apparition de la pathologie de fond, le type de biothérapie permettant de prédire la réponse et les complications vaccinales, et l'évaluation fine de la balance bénéfice-risque individuelle, notamment pour les vaccins vivants atténués.

Références

- [1] Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1704-12.
- [2] Visser LG. TNF- α Antagonists and immunization. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:243-7.
- [3] Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:532-43.

Pseudohypoaldostéronisme de type I

M. Fila*, C. Amouroux, D. Morin

Service de néphrologie et endocrinologie pédiatrique, CHRU Arnaud de Villeneuve,
Université de Montpellier, 371, av. du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

La régulation de la balance sodée est essentielle dans le maintien de l'homéostasie électrolytique et hémodynamique de l'organisme. L'aldostérone, de par son action sur le néphron distal, joue un rôle primordial permettant la régulation fine de la réabsorption sodée et la sécrétion de potassium. L'intégrité de l'axe minéralocorticoïde est donc essentielle, et ceci particulièrement pendant la période néonatale, en raison d'une part, de l'immaturité du tubule rénal et d'autre part, d'un degré de résistance partielle à l'aldostérone favorisant la perte de sel. Le pseudohypoaldostéronisme de type 1 (PHA1) est une pathologie rare caractérisée par une résistance à l'action de l'aldostérone. Il en résulte un syndrome de perte de sel avec une déshydratation, hyperkaliémie, acidose métabolique avec une activité rénine et une aldostérone plasmatiques augmentées permettant ainsi de le différencier des déficits enzymatiques surrénaliens avec syndrome de perte de sel (déficit en 21 hydroxylase, déficit en 3 β hydroxystéroïde deshydrogénase, déficit en aldostérone synthase). L'analyse phénotypique du PHA1 ainsi que des explorations simples permettent au clinicien de guider son diagnostic et de différencier les différentes formes de PHA afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

1. Physiopathologie du PHA1

Le néphron distal, plus particulièrement le canal collecteur cortical et le tube collecteur, sont les régions du néphron impliquées dans la régulation fine de la balance sodée et potassique.

La figure 1 représente l'action de l'aldostérone au niveau du canal collecteur cortical. L'hypovolémie, l'hypotension artérielle ainsi qu'un flux important de sodium au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire entraînent une activation du système rénine angiotensine entraînant une augmentation de synthèse d'aldostérone. L'aldostérone se lie au récepteur minéralocorticoïde cytoplasmique (MR). Le dimère formé est transféré dans le noyau cellulaire entraînant une activation de différentes voies de signalisations et de kinases dont SgK1 provoquant l'activation du canal sodium apical ENaC, du canal potassium ROMK et de la pompe Na/K ATPase basolatérale ; la conséquence étant une augmentation de la réabsorption de sodium et de la sécrétion de potassium. L'aldostérone agit également sur la pompe H+ATPase

située au niveau des cellules intercalaires α favorisant l'excrétion d'ions H+ éliminés dans les urines sous forme d'ammonium. La résistance à l'action de l'aldostérone conduit à un syndrome de perte de sel avec déshydratation, hyperkaliémie par défaut de sécrétion de potassium et acidose métabolique par défaut d'excrétion d'ions H+. Le dosage de l'activité rénine et de l'aldostérone plasmatiques retrouve une augmentation des taux circulants permettant de différencier le PHA1 d'une pathologie surrénalienne.

2. Pseudohypoaldostéronisme de type I ou primaire

Le PHA1 a été décrit pour la première fois en 1958 par Cheek *et al.* Les formes primaires de PHA sont à distinguer des formes secondaires. L'origine génétique des PHA primaires n'a été mise en évidence qu'en 1996 pour la forme généralisée et 1998 pour la forme rénale avec pour chacune, un phénotype particulier.

2.1. PHA de type 1 forme rénale ou PHA1 α

Ce PHA1 est associé à une mutation du gène *NR3C2* codant pour le récepteur MR. Son mode de transmission est autosomique dominant et son incidence est estimée à 1/80 000 naissances. De révélation néonatale, le phénotype comporte exclusivement une expression rénale avec un syndrome de perte de sel entraînant une hyponatrémie, une hyperkaliémie, une acidose métabolique avec une activité rénine plasmatique et une aldostéronémie augmentées. Cliniquement, il se révèle par une perte de poids, des vomissements et une déshydratation. Passée la période néonatale, les patients évoluent favorablement avec une diminution du syndrome de perte de sel et une moindre dépendance aux compensations. Différents mécanismes d'adaptation associant d'une part, la maturation tubulaire et d'autre part, l'adaptation du système rénine angiotensine aldostérone expliquent cette évolution favorable.

2.2. PHA de type 1 forme généralisée ou PHA1 β

Cette forme de PHA1 est secondaire à une mutation des gènes *SCNN1 α , β ou Ω* codant respectivement pour les 3 sous unités α , β et Ω du canal ENaC. Sa transmission est autosomique récessive et sa prévalence reste inconnue. Les manifestations cliniques du PHA1 sont précoces, avec déshydratation sévère, vomissements

*Correspondance :
m-fila@chu-montpellier.fr

et retard de croissance au cours des premières semaines de vie. Dans les formes les plus sévères, un syndrome de perte de sel majeur peut conduire à un collapsus en quelques heures dès la période néonatale. L'hyperkaliémie peut être au premier plan pouvant se compliquer de troubles du rythme cardiaque. Par ailleurs, la perte de sel est multifactorielle et non uniquement rénale du fait de l'expression d'ENaC dans le colon distal, les glandes salivaires, sudoripares et dans le tractus respiratoire. Ces patients présentent des infections respiratoires répétées secondaires à la perte de la capacité de réabsorption d'eau et de NaCl au niveau de l'épithélium respiratoire favorisant l'encombrement bronchique. La forte concentration en NaCl de la sueur est responsable d'une inflammation locale avec un aspect dit en « miliaire rouge ». L'atteinte ophtalmologique peut se traduire par une blépharite chronique.

3. PHA de type 1 secondaire

Des résistances transitoires à l'aldostérone avec un tableau de PHA ont été observées principalement chez des patients de

moins de 1 an, porteurs d'une anomalie urologique le plus fréquemment obstructive (valves de l'urètre postérieur, syndrome de jonction pyélo-urétérale, méga-uretère obstructif...) compliquée d'une infection urinaire haute sévère. Le mécanisme physiopathologique n'est pas connu. Cependant, Belot *et al* ont mis en évidence une corrélation entre le jeune âge du patient et la sévérité du syndrome de perte de sel de ces formes secondaires, laissant penser que l'immaturité tubulaire joue un rôle majeur. La présence de mutations et/ou de polymorphismes rares entraînant une perte de fonction partielle du MR ou d'ENaC favorisant la survenue d'un PHA dans des situations particulières est une autre hypothèse. Par ailleurs, des cas de pseudohypoaldostéronismes secondaires modérés ont été décrits chez des patients traités par anticalcineurines, le mécanisme physiopathologique étant une altération de l'expression transcriptionnelle du MR.

4. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge initiale est une urgence thérapeutique et consiste à corriger la déshydratation et les troubles hydroélectro-

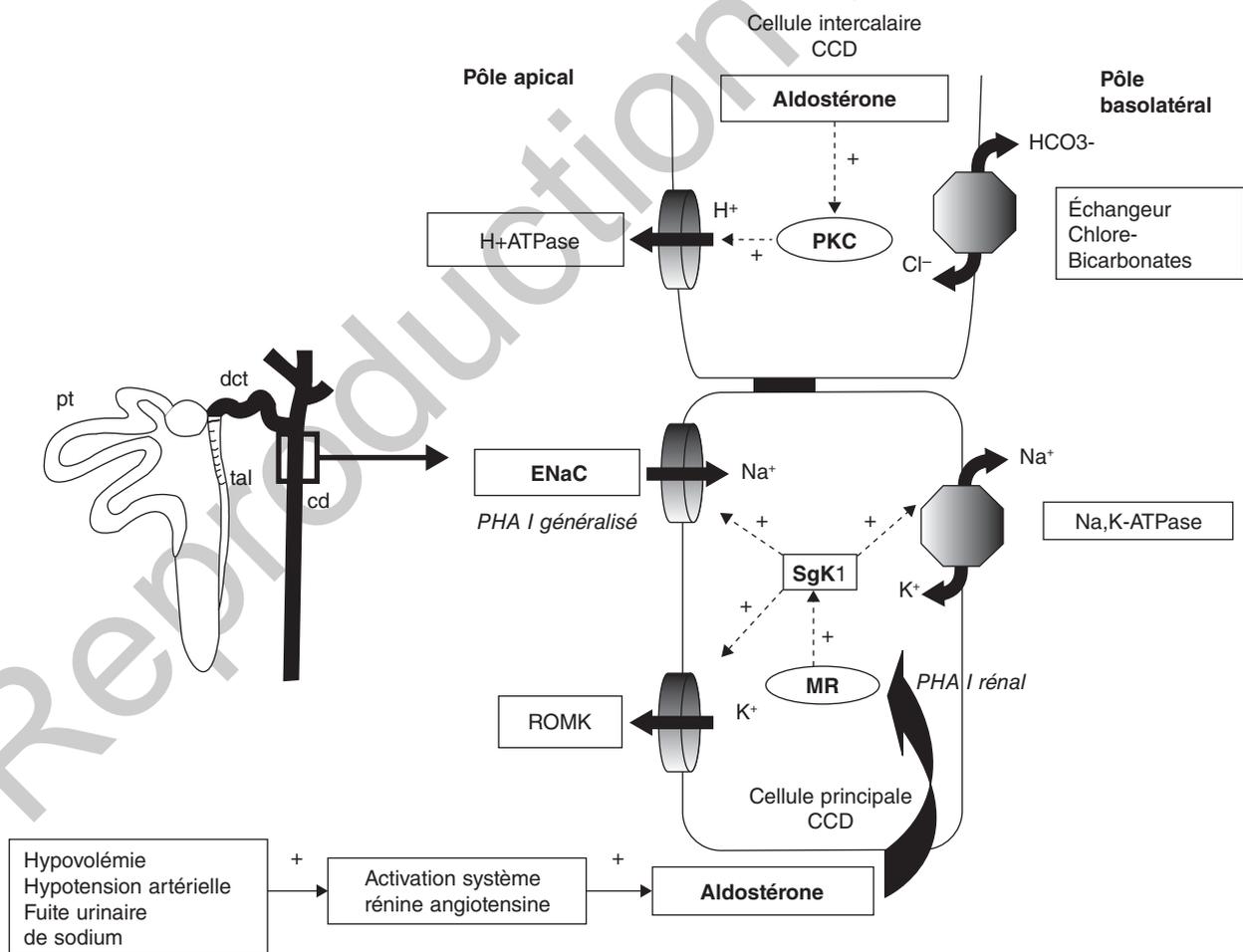


Figure 1
Représentation de l'action de l'aldostérone au niveau du canal collecteur cortical
MR : récepteur minéralocorticoïde cytoplasmique

lytiques (hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose métabolique). Les apports sodés sont dépendants du type de PHA. Dans les PHA à formes rénale et secondaires, des apports sodés entre 3 et 20 mmol/kg/j sont suffisants, alors que les formes généralisées requièrent des apports de l'ordre de 20 à 50 mmol/kg/j. Cette supplémentation est donnée sous forme de NaCl et de NaHCO₃, permettant ainsi de corriger l'acidose métabolique. L'utilisation de résines échangeuses d'ions est utile pour le contrôle de la kaliémie. La supplémentation en hydrocortisone et en minéralocorticoïdes n'a pas lieu d'être poursuivie une fois le diagnostic de PHA de type 1 posé. La réalisation d'un examen cytobactériologique des urines et d'une échographie abdominale doit être systématique, permettant d'orienter le diagnostic vers un PHA1 secondaire.

L'évolution à moyen terme des PHA à forme rénale isolée est favorable avec une diminution progressive des compensations sodées. Ces dernières pouvant généralement être arrêtées vers 2 ans. Les formes généralisées de PHA requièrent une supplémentation sodée à vie et le recours à la sonde nasogastrique est fréquent en raison de l'importance des supplémentations pendant les premières années de vie. L'utilisation de résines échangeuses d'ions ainsi que la mise en place d'un régime pauvre en potassium est quasi systématique. L'utilisation d'indométacine a permis, chez certains patients, de diminuer la perte sodée.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Reproduction interdite

Syndromes de Bartter et Gitelman

K. Brochard

Service de Néphrologie-Médecine interne, Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9, France

1. Définition

Les syndromes de Bartter et Gitelman sont des tubulopathies héréditaires, de transmission autosomique récessive, caractérisées par une alcalose hypochlorémique hypokaliémique, secondaire à un défaut de réabsorption de sodium dans le tube distal [branche large ascendante de l'anse de Henlé (BLA) et tube contourné distal (TCD) respectivement], une hypertrophie de l'appareil juxta-glomérulaire avec hyperréninisme et hyperaldostéronisme mais une pression artérielle normale [1].

2. Épidémiologie

L'incidence du syndrome de Bartter néonatal a été estimée à 1/50 000-100 000 nouveau-nés. La prévalence des syndromes de Bartter est estimée à 1/830 000, 1/40 000 pour le syndrome de Gitelman.

3. Génétique et corrélation phénotypique

Des mutations de cinq gènes codant pour des canaux ioniques et des transporteurs tubulaires, directement impliqués dans le transport transépithélial du chlorure de sodium le long du néphron distal, et responsables de 4 entités cliniques, ont été à ce jour identifiées [2,3].

1. Le syndrome de Bartter à expression néonatale, dû à des mutations du gène *SLC12A1* (*NKCC2*) codant pour le cotransporteur Na-K-2Cl [Bartter de type I] ou du gène *KCNJ1* (*ROMK*) codant pour le canal potassique Kir1.1 [Bartter de type II], localisés dans les cellules de la BLA, mais aussi parfois à des mutations du gène *CLCNKB* codant pour le canal chlore ClC-Kb [Bartter de type III].
2. Le syndrome de Bartter néonatal avec surdité dû à des mutations du gène *BSND* codant pour une sous-unité des canaux chlore ClC-Ka et ClC-Kb, connue comme barttine [Bartter de type IV], phénotype similaire en cas de dysfonctionnement combiné des 2 canaux chlore.
3. Le syndrome de Bartter classique, s'exprimant plutôt dans la petite enfance, dû à des mutations du gène *CLCNKB* codant pour le canal chlore ClC-Kb localisé au pôle basal des cellules de la BLA et du TCD.

4. Le syndrome de Gitelman dû à des mutations du gène *SLC12A3* (*NCCT*) codant pour le co-transporteur Na-Cl du TCD mais parfois phénotype de Gitelman dû à des mutations du gène *CLCNKB*.

4. Présentation clinico-biologique et prise en charge

Les signes cliniques d'un **syndrome de Bartter néonatal** s'expriment dès la période anténatale (entre 24 et 30 semaines d'aménorrhée) sous forme d'une polyurie fœtale responsable d'un hydramnios important et récidivant, facteur de risque de prématurité. Après avoir éliminé les causes les plus fréquentes d'hydramnios (diabète gestationnel, malformations fœtales et aberrations chromosomiques, incompatibilité rhésus et infections congénitales), le diagnostic peut être évoqué devant un taux de protéines et d'alfa-fœto-protéines diminué dans le liquide amniotique (*Amniotic fluid Bartter index* [4]). À la naissance, cette polyurie iso-osmotique (jusqu'à 12 à 50ml/kg/h) s'accompagne d'une perte de sel et d'une déshydratation extra-cellulaire sévère. L'alcalose et l'hypokaliémie apparaissent secondairement au cours de la première semaine de vie. Une hypercalciurie est contemporaine de la perte de sel avec le risque secondaire de néphrocalcinose. Les patients avec un syndrome de Bartter de type IV ont également une surdité de perception (présence de la barttine au niveau cochléo-vestibulaire) et l'insuffisance rénale, normalement rare dans les syndromes de Bartter, serait plus fréquente chez ces derniers. Une particularité avec le syndrome de Bartter de type II, la période néonatale peut être marquée par une hyperkaliémie et une acidose métabolique transitoire jusqu'à 3 à 6 semaines post-natales. La prise en charge immédiate consiste à corriger la déshydratation (compensation hydrique supérieure à 300ml/kg/j) et les troubles hydroélectrolytiques (supplémentation sodée entre 20-40mmol/kg/j et potassique pour kaliémie si possible ≥ 3 mmol/l) par voie parentérale puis entérale (apport hydrosalin par voie entérale par sonde naso-gastrique voire gastrostomie pendant les premiers mois ou années de vie). Un traitement par indométacine (1-3mg/kg/j) est fréquemment associé pour réduire la polyurie et par conséquent la supplémentation hydrosodée, tout en tenant compte de ses potentiels effets secondaires gastro-intestinaux et rénaux [5]. La surdité doit être précocement dépistée pour permettre un appareillage adéquat (implants cochléaires) et éviter un retard des acquisitions.

Tableau I
Corrélation phénotype-génotype dans les syndromes de Bartter et apparentés.

	S. Bartter anténatal	S. Bartter anténatal + surdité	S. Bartter classique	S. Gitelman
Âge de présentation	<i>in utero</i>	<i>in utero</i>	nourrisson/ pré- ou scolaire	scolaire/ adolescent/adulte
Prématurité/Hydramnios	++	++	+	-
Retard de croissance	+++	+++	++	-
Polyurie	+++	+++	++	+
Tétanie	-	-	rare	++
Magnésémie	normale	normale	normale ou diminuée	diminuée dans 100 %
Calciurie	très élevée	très élevée	normale ou élevée	diminuée
Néphrocalcinose	++	++	+/-	-
Réponse à l'indométacine	+++	+++	+	+/-
Mutation	Type I <i>NKCC2</i> Type II <i>ROMK</i> (hyperkaliémie néonatale) Type III <i>CLCNKB</i>	Type IV <i>BSND</i> Sévérité++ Surdité+/- Insuffisance rénale	Type III <i>CLCNKB</i>	<i>NCCT</i> <i>CLCNKB</i>

Dans la **forme classique du syndrome de Bartter**, les symptômes débutent le plus souvent dans les deux premières années de vie par une polyurie, une polydipsie, des vomissements, une constipation, un goût prononcé pour le sel, une tendance à la déshydratation et un retard pondéral. Pour une minorité, l'expression peut être plus tardive à l'adolescence avec un tableau proche du syndrome de Gitelman (crampes, faiblesses musculaires, fatigue) mais avec un retard de croissance inhabituel et une sensibilité accrue à la déshydratation. L'hypokaliémie accompagnant l'alcalose métabolique est constante et profonde (concentrations entre 1,5-2,5 mEq/l) [2]. La calciurie est normale ou modérément élevée, la magnésémie normale ou légèrement diminuée. Le traitement consiste en des suppléments potassiques, à l'indométacine, et parfois des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des anti-aldostérones (amiloride ou spironolactone), à visée rénoprotecteur et d'épargne potassique (mais risque de majorer la fuite sodée et la contraction volémique extra-cellulaire [3]). Une supplémentation en magnésium peut parfois être nécessaire.

Dans le **syndrome de Gitelman** [6], les patients sont souvent asymptomatiques et le diagnostic n'est décelé qu'à l'âge adulte à l'occasion d'épisodes transitoires de faiblesse musculaire et de tétanie accompagnés de douleurs abdominales et vomissements ou sur un bilan systématique. L'absence de déshydratation extra-cellulaire significative est corrélée à une croissance staturale habituellement normale. L'alcalose hypokaliémique s'accompagne d'une hypocalciurie et d'une hypomagnésémie par perte urinaire de magnésium. La fonction rénale est normalement préservée. Des chondrocalcinose par dépôts de cristaux de pyrophosphate de calcium ont été notées chez des adultes. Le traitement consiste essentiellement en une supplémentation par du chlorure de magnésium (dose journalière en 3 ou 4 prises) mais aussi pour certains en un traitement par sels de potassium ou anti-aldostérones.

5. Conclusion

Une alcalose hypokaliémique chronique, après avoir éliminé une déplétion en chlore d'origine extra-rénale (vomissements, diarrhée congénitale chlorée, mucoviscidose, abus de laxatif) ou liée à une prise de diurétiques, évoque une tubulopathie avec perte de sel et hyperaldostéronisme secondaire. L'existence ou non d'un trouble de concentration des urines, la magnésémie, la calciurie, la présence ou non d'un retard de croissance, l'âge de début permettent de différencier les syndromes de Bartter et le syndrome de Gitelman, et de guider la génétique (tableau I). Les enjeux pour le pédiatre sont la bonne croissance staturo-pondérale de ces enfants et la préservation de leur fonction rénale.

Références

- [1] Bartter FC, Pronove P, Gill JR, et al. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962;33: 811-28.
- [2] Brochard K, Boyer O, Blanchard A, et al. Phenotype – genotype correlation in antenatal and neonatal variants of Bartter syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1455-64.
- [3] Deschênes G, Fila M. Primary molecular disorders and secondary biological adaptations in Bartter syndrome. *Int J Nephrol* 2011;2011:396209.
- [4] Garnier A, Dreux S, Vargas-Poussou R, et al. Bartter syndrome prenatal diagnosis based on amniotic fluid biochemical analysis. *Pediatr Res* 2010;67:300-3.
- [5] Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatric Nephrology* 2004;19:858-63.
- [6] Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221-35.

Le rachitisme hypophosphatémique : une tubulopathie proximale !

J. Bacchetta

Centre de Référence des Maladies Rénales Rares « Néphrogones »,
Service de Néphrologie, Rhumatologie et Dermatologie Pédiatriques,
Hôpital Femme Mère Enfant, Bron. INSERM 1033, Prévention des Maladies Osseuses,
Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, France

Les rachitismes correspondent à des maladies du cartilage de croissance. Les étiologies des rachitismes sont diverses : carenciel (actuellement exceptionnel mais non complètement disparu), anomalie génétique du métabolisme de la vitamine D (mutation 1α -hydroxylase ou récepteur de la vitamine D), hypophosphatémique (dérégulation de la voie FGF23) et iatrogène. L'objectif de cette mise au point est de présenter le rachitisme hypophosphatémique à la lumière des avancées physiopathologiques majeures réalisées ces 15 dernières années.

1. Rappels de physiologie phosphocalcique

1.1. Généralités

Pour réguler le métabolisme phosphocalcique, 3 hormones sont fondamentales : vitamine D, parathormone (PTH) et binôme FGF23/Klotho ; 3 organes sont impliqués : intestin, rein et os ; 3 ions sont régulés : calcium, phosphore et magnésium. Les 4 principales actions de la vitamine D sont : la stimulation de l'absorption intestinale de calcium et de la réabsorption tubulaire de calcium avec un risque d'hypercalcémie en cas de surdosage, la stimulation de l'absorption intestinale de phosphore et une réplétion phosphatée, la stimulation du FGF23 et l'inhibition de la PTH, toutes deux secondaires à la réplétion phosphatée. Les 4 principales actions de la PTH sont les suivantes : l'inhibition de la réabsorption tubulaire des phosphates et une déplétion phosphatée, l'augmentation de la réabsorption tubulaire distale du calcium, une stimulation de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ rénale, et une stimulation du FGF23.

1.2. FGF23

Le FGF23 est une protéine ostéocytaire appartenant à la famille des FGFs (*Fibroblast Growth Factors*), dans le sous-groupe des FGFs dits « endocrines ». Il peut circuler sous forme active ou inactive : son clivage au niveau de l'acide aminé 180 (séquence RXXR) par PHEX permet d'obtenir la forme inactive. Le FGF23 a 2 actions principales au niveau de la cellule tubulaire proximale

rénale : inhibition de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, et inhibition de l'expression membranaire apicale des cotransporteurs Npt2a/Npt2c, ce qui entraîne donc une diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates. Le FGF23 agit également au niveau de la parathyroïde avec une inhibition de la synthèse de PTH. De nombreux facteurs sont impliqués dans la régulation de la synthèse du FGF23, notamment la phosphatémie, mais également MEPE, PHEX et DMP1. Il existe également un rétrocontrôle positif de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et de la PTH sur le FGF23.

1.3. Homéostasie du phosphore

L'homéostasie du phosphore est le résultat d'un équilibre subtil entre absorption intestinale, métabolisme osseux et élimination urinaire. Le rein joue finalement un rôle essentiel, principalement en raison de l'action des 3 hormones (PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et FGF23), mais de nombreux autres facteurs sont impliqués, tels la dopamine, l'IGF1, ou l'insuline. Le FGF23 et la PTH inhibent la réabsorption tubulaire de phosphore alors que la vitamine D a un effet de réplétion phosphatée.

Au niveau moléculaire, 3 familles de cotransporteurs sodium/phosphore ont été identifiées, les familles SLC17, SLC20 et SLC34. Chez l'homme, c'est la famille SLC34 qui joue le rôle le plus important, avec l'expression de *SLC34A1* (Npt2a) et de *SLC34A3* (Npt2c) au niveau de la bordure en brosse de la cellule du tubule proximal, et de *SLC34A2* (Npt2b) au niveau de la cellule intestinale. L'expression et la stabilisation à la membrane apicale de Npt2a sont assurées par la protéine NHERF1 (*Sodium Hydrogen Exchanger Regulatory Factor 1*).

2. Épidémiologie, génétique et clinique des rachitismes hypophosphatémiques (RH)

Le RH est une maladie orpheline, atteignant un enfant sur 20 000. Le diagnostic est en général évoqué à l'âge de la marche, devant l'apparition progressive d'une déformation des membres inférieurs et d'un retard de croissance. D'autres signes cliniques peuvent apparaître lorsque le diagnostic est plus tardif : anomalies d'éruption dentaire, abcès dentaires sans carie, et de manière exceptionnelle stigmates d'hypophosphatémie chronique (encéphalopathie, myopathie, cardiomyopathie). Comme il n'y a

Tableau I
Hétérogénéité génétique des rachitismes hypophosphatémiques (RH)

RH lié à l’X	– Mutation inhibitrice de PHEX – Mutation de CICN5
RH autosomique dominant	– Mutation activatrice de FGF23
RH autosomique récessif	– Mutation inhibitrice de DMP1 – Mutation inhibitrice de ENPP1
Autres formes	– Avec hypercalciurie : mutation inhibitrice de Npt2c – Translocation activatrice de Klotho

PHEX : phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidase on the X chromosome. CICN5 : canal chlore voltage dépendant. FGF23 : fibroblast growth factor 23. DMP1 : dentin matrix protein 1. ENPP1 : ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1. Npt2c : cotransporteur sodium/phosphate type 2c.

pas d’hypocalcémie, les enfants ne convulsent pas. Les atteintes osseuses de la maladie rénale chronique et des tubulopathies complexes, ainsi que les tumeurs sécrétant des phosphatonines (*Tumor induced osteomalacia*), sont également des diagnostics différentiels des RH.

La plupart des RH sont expliqués par des mutations des facteurs régulant l’axe os/rein, et principalement PHEX et FGF23, toutes les mutations induisant *in fine* une diminution de la réabsorption tubulaire proximale de phosphore (Tableau I). Le rachitisme hypophosphatémique est également un signe classique d’appel et une complication de l’insuffisance tubulaire proximale dont la cause génétique la plus fréquente est la cystinose.

3. Prise en charge des RH

Le traitement du RH, uniquement symptomatique, a pour objectif d’assurer une croissance optimale et de limiter les douleurs/déformations osseuses. Il associe une vitaminothérapie (dérivés actifs de la vitamine D) et une supplémentation phosphatée en plusieurs prises par jour (4 prises quotidiennes chez le très jeune enfant du fait de la demi-vie très courte du phosphore, avec une diminution progressive jusqu’à 2 prises quotidiennes chez l’adolescent). À l’adolescence, les besoins phosphatés vont baisser progressivement, alors que la posologie en dérivé actif de la vitamine D augmentera progressivement. À l’âge adulte, le traitement ne sera poursuivi que si le patient est symptomatique ; néanmoins le patient devra être informé de la nécessité d’une consultation rapide en cas d’apparition d’une asthénie, d’une dépression ou de douleurs osseuses.

En cas de besoin, un suivi orthopédique sera également mis en place. Un traitement par hormone de croissance (rhGH) peut être utile, et ce d’autant que certains patients avec RH et des polymorphismes particuliers du VDR ont à la fois une croissance staturale plus faible que les autres patients avec RH, et une tendance à aggraver leur hypercalciurie à la moindre tentative d’augmentation des analogues actifs de la vitamine D. Même si la prescription de rhGH dans ce contexte se fait encore hors AMM en France, les résultats de plusieurs études européennes montrent son efficacité et sa sécurité.

Au niveau clinique, la surveillance s’attachera à surveiller la croissance, la correction de la déformation des membres inférieurs (en mesurant à chaque consultation la distance inter-condylienne ou la distance inter-malléolaire), l’apparition de céphalées ou de modifications du couloir du périmètre crânien (devant faire redouter les exceptionnelles malformations de Chiari et cranios-ténoses associées aux RH). La surveillance paraclinique (biologie et échographie rénale) doit être régulière. Pour ce faire, la calcémie, la phosphatémie, la parathormonémie, les phosphatases alcalines, la 25 OH vitamine D et la calciurie seront régulièrement dosées. La cible de phosphatémie doit être au maximum la valeur normale basse pour l’âge et celle des phosphatases alcalines la valeur normale haute selon les normes du laboratoire.

Le problème principal est celui de la taille finale ; une étude rétrospective 42 patients atteints de RH retrouvait une taille inférieure à -2DS chez 30 % des patients. Les 2 complications possibles du traitement sont la néphrocalcinose et l’hyperparathyroïdie. La néphrocalcinose atteint jusqu’à 50 % des patients, d’autant plus que la posologie moyenne quotidienne en vitamine D et phosphore est élevée ; cependant, avec un contrôle régulier des paramètres biologiques, la proportion des patients présentant une néphrocalcinose est actuellement plus faible. En cas de néphrocalcinose avérée, un traitement par thiazidiques peut être proposé. L’hyperparathyroïdie secondaire est décrite chez 20 à 25 % des patients, l’intérêt des calcimimétiques (cinacalcet) dans cette indication est de plus en plus rapporté.

4. Conclusion et perspectives

La compréhension du rachitisme hypophosphatémique a été révolutionnée depuis la description du rôle du FGF23 ; en 2015, l’espoir d’une prise en charge ciblée est en train de devenir une réalité. En effet, les anticorps anti FGF23 (*Krn23*), qui sont en cours d’évaluation dans des essais cliniques internationaux, ont montré des résultats extrêmement prometteurs dans les modèles murins et les premières études pharmacocinétiques cliniques.

Référence

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l’auteur.

Quand évoquer une maladie héréditaire du métabolisme devant des troubles de conscience ?

J.-B. Arnoux^{a*}, A. Brassier^a, A.-S. Guemann^a, C. Grisel^a, P. de Lonlay^{a,b}

^aCentre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^bUniversité Paris Descartes, France

Un trouble de la conscience doit être suspect de maladie héréditaire du métabolisme (MHM), à tout âge, lorsqu'aucune cause évidente et suffisante n'est retrouvée et/ou si l'évolution d'une situation connue (ex. pneumonie) est étrangement défavorable (coma, défaillance multiviscérale). Il s'agit d'une urgence thérapeutique puisque, pour les maladies traitables, le pronostic vital et le risque de séquelles dépendent du délai de prise en charge spécialisée.

1. Orientation biologique vers une MHM avec des examens de routine

En cas de troubles de conscience **cinq examens simples** permettent, dans l'urgence, de dépister la plupart des décompensations aiguës traitables des MHM. Si ce dépistage est positif, un avis spécialisé est nécessaire immédiatement. Il s'agit de : **glycémie, ionogramme sanguin, ammoniémie, cétonurie et lactatémie.**

Ce bilan de débrouillage peut être normal en cas de décompensation de leucinoses. D'autres examens pourront compléter ce bilan : NFS, TP, facteur V, ASAT, ALAT, gamma-GT, calcémie, CPK, test urinaire au DNPH (pour le diagnostic de leucinoses au lit du patient), chromatographie des acides aminés plasmatiques, un profil des acylcarnitines plasmatiques (PACpl), une chromatographie des acides organiques urinaires (CAOu), etc.

Le ionogramme sanguin permet de calculer le **trou anionique** : $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$. Si > 16 , donc augmenté, il signe la présence d'un ou plusieurs acides s'accumulant anormalement dans le plasma. **Cinq possibilités** : lactate, corps cétoniques (cétonurie, Point Red-Ox), acide organique (CAOu, PACpl), toxique exogène (ex. éthylène glycol, aspirine, valproate, visibles sur la CAOu le plus souvent), anions indosés en cas d'insuffisance rénale sévère. Les troubles de la conscience en lien avec un état de mal épileptique évoquent d'autres groupes de MHM qui ne seront pas traités dans cet article.

2. Coma d'intoxication

Ce groupe de maladie comprend essentiellement les déficits du cycle de l'urée et les aciduries organiques (principalement l'acidurie méthylmalonique, l'acidurie propionique et l'acidurie isovalérique). Tout trouble de la conscience sans cause évidente (traumatisme crânien, hypoglycémie, etc.) doit faire évoquer une MHM par intoxication, quel que soit l'âge. En période néonatale, il existe toujours un **intervalle libre** de quelques heures/jours avant l'installation du coma. Ultérieurement, les épisodes de décompensation surviennent suite à un **facteur déclenchant** : situation de catabolisme (jeûne prolongé, infection, chirurgie), apport protidique alimentaire plus important qu'habituellement.

Chez le nouveau-né, les premiers symptômes sont une difficulté à téter, puis une léthargie avec hypotonie axiale et hypertonie périphérique. À cela peut s'ajouter des mouvements anormaux (trémulations pour les aciduries organiques ; pédalage et *boxing* pour la leucinoses), parfois une odeur particulière (« pieds en sueur » pour l'acidurie isovalérique et l'acidurie glutarique de type 2, « sirop d'érable » pour la leucinoses).

Chez l'enfant et l'adulte, le trouble de la conscience aigu peut-être plus insidieux : ralentissement idéo-moteur, dysarthrie, confusion, hallucinations visuelles, troubles psychiatriques aigus, somnolence, peuvent précéder un coma. Une confusion fébrile accueillie aux urgences peut tout aussi bien être une encéphalite virale, toxique (benzodiazépine...), auto-immune, qu'une MHM par intoxication.

Lorsque le premier accès de coma survient après la période néonatale, il peut être retrouvé à l'interrogatoire des antécédents de vomissements cycliques, ou de somnolence lors des épisodes infectieux, et/ou un retard psychomoteur non spécifique. Quelquefois, les patients étaient jusqu'alors totalement asymptomatiques et apparemment sains. Un *stroke-like* (accident cérébral aigu non vasculaire mimant cliniquement un AVC) peut révéler un déficit du cycle de l'urée.

Biologiquement, peuvent s'y associer : un **syndrome de Reye** (encéphalopathie hyperammonémique avec insuffisance hépatocellulaire transitoire peu cytolytique et sans cholestase = déficit du cycle de l'urée ou acidurie organique ou déficit de la β OAG), ou une atteinte plurisystémique dans les aciduries organiques (acidose avec cétose, mono/bi/pancytopénie, hypocalcémie, acidose tubulaire, pancréatite).

*Correspondance :
jean-baptiste.arnoux@nck.aphp.fr

Les 3 principes du traitement en aigu sont :

- arrêt des apports protidiqes alimentaires.
- prévention du catabolisme, par un apport continu glucidique et lipidique.
- épuration du toxique par voie externe (hémodiafiltration, en cas de symptôme sévère en phase aiguë) et endogène médicamenteux (benzoate et phénylbutyrate de sodium, carbamylglutamate en cas d'hyperammoniémie, arginine si déficit du cycle de l'urée ; carnitine +/- glycine si acidurie organique), vitaminique (vitamine B8 et B12), anabolique (mélange d'acides aminés sans leucine en cas de leucinose).

Un transfert immédiat ou différé dans un centre hospitalier spécialisé en métabolisme doit être discuté en urgence avec le métabolicien.

3. Hypoglycémie

Les hypoglycémies sont une présentation classique d'un grand nombre de maladies endocriniennes et métaboliques, dont certaines peuvent engager le pronostic vital et/ou neurologique. Quelques éléments cliniques et biologiques simples permettent d'aboutir assez rapidement au diagnostic.

Près de 50 % des nouveau-nés présenteront une hypoglycémie. Si celle-ci est profonde (<40mg/dL) et/ou particulièrement symptomatique (convulsion, coma) et/ou récurrente et/ou accompagnée d'autres symptômes, elle doit être explorée et traitée énergiquement : le cerveau du nouveau-né est vulnérable face aux hypoglycémies, en particulier s'il n'y a ni cétose, ni d'hyperlactatémie associée. Schématiquement, l'orientation diagnostique est comme suit.

3.1. Hypoglycémie de jeûne court

Prévoir cycle glycémie lactate avant après repas.

- Avec hépatomégalie et hyperlactatémie : glycogénose I (hyperlactatémie surtout préprandiale) ou III (hyperlactatémie surtout postprandiale).
- Sans hépatomégalie :
 - avec hyperglycémie-hyperlactatémie postprandiale : glycogénose de type O,
 - avec insulinémie inadaptée en hypoglycémie : hyperinsulinisme,
 - nouveau-né : panhypopituitarisme.

3.2. Hypoglycémie de jeûne long

Prévoir cortisolémie à 8h, IGF1 et PACpl, lactatémie

- Insuffisance surrénalienne, déficit en GH.
- Avec hyperlactatémie en hypoglycémie : déficit de la néoglucogénèse (déficit en F1,6BP, β OAG).
- Avec une forte cétose : déficit de la cétolyse (si acidose sévère), hypoglycémie fonctionnelle de jeûne.
- Sans cétose : déficit de la β OAG (parfois associé à des troubles du rythme cardiaque et/ou une rhabdomyolyse).

Un débit glucidique continu (IV ou entéral) de 10mg/Kg/min avant 2 ans, 6mg/Kg/min de 3 à 12 ans et de 3-4mg/Kg/min chez les adolescents, permet le plus souvent de traiter une décompensation de déficit de la β OAG, de glycogénose et de déficit en F1,6BP. Un régime limité en triglycérides à chaînes longues est préconisé dans les déficits de la β OAG à chaînes longues, associé à une prévention de la lipolyse nocturne.

4. Hyperlactatémie

La présentation clinique est le plus souvent celle d'une hypoglycémie ou d'une encéphalopathie, chacune pouvant se compliquer d'accès aigus de troubles de la conscience. L'exploration initiale inclut un cycle de glycémie et de lactate/points red-ox avant et après les repas, CAAPl, PACpl, CAOu.

Trois situations sont envisagées en fonction du temps de l'hyperlactatémie.

4.1. Prédominante en post-prandiale

- Avec hypoglycémie préprandiale: glycogénoses 0 et III.
- Avec atteinte neurologique prédominante : **point red-ox** :
 - rapport lactate/pyruvate (L/P) normal : déficit en pyruvate déshydrogénase (PDH) ;
 - rapport L/P élevé, et rapport 3OH-butyrate/acétoacétate bas : déficit du métabolisme énergétique en amont de la chaîne respiratoire mitochondriale (ex. pyruvate carboxylase, cycle de Krebs) ;
 - rapport L/P et rapport 3OH-B/AcAc élevés : déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale.

4.2. Prédominante (ou seulement) au jeûne

Cf. chapitre hypoglycémie.

4.3. Permanente

- et modérée : acidurie organique,
- avec hypoglycémie : déficit de la néoglucogénèse,
- *idem* hyperlactatémie prédominante en post-prandiale avec atteinte neurologique.

En dehors des maladies avec hypoglycémies et des aciduries organiques traitées dans les chapitres précédents, les maladies du métabolisme énergétique n'ont pas de traitement curatif. Certaines maladies répondent à une vitaminothérapie (B1, B8) d'autres à un régime cétogène (déficit en PDH).

5. Take home messages

Le tableau clinique des MHM traitables est souvent caractéristique. Des examens biologiques simples permettent une orientation diagnostique rapide.

Le pronostic dépend de la précocité de la prise en charge.

Les médicaments d'urgence devraient être disponibles dans toutes les pharmacies hospitalières desservant un service de néonatalogie et/ou de réanimation.

Des métaboliciens sont disponibles par téléphone 24h/24 dans les centres de référence pour guider la prise en charge en urgence.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Orientation diagnostique et conduite à tenir devant une acidose métabolique

M. Tardieu*, F. Labarthe

Service de Médecine Pédiatrique, Hôpital Clocheville, CHRU Tours, 49 Bd Béranger, 37044 Tours Cedex 1, France

L'acidose métabolique est une situation fréquente en pédiatrie. Elle peut parfois être suspectée devant une dyspnée de Kussmaul, seul signe clinique spécifique, mais elle est le plus souvent découverte sur les gaz du sang. Devant une situation d'acidose métabolique, il est important de savoir raisonner afin d'orienter l'enquête étiologique, de pouvoir adopter l'attitude thérapeutique adaptée et de ne pas méconnaître un diagnostic de maladie héréditaire du métabolisme (MHM).

1. Physiopathologie

Une acidose correspond à un excès de protons entraînant une baisse du pH < 7,38. On parle d'acidose métabolique lorsque cet excès de protons est lié à une baisse des bicarbonates (consommation ou perte). La réponse de l'organisme va être une augmentation de l'excrétion de protons sous forme de CO₂ grâce à une hyperventilation et une augmentation de l'excrétion des protons et de la réabsorption du bicarbonate par le rein. L'acidose métabolique peut donc être compensée : maintien d'un pH normal malgré la baisse du bicarbonate [1].

Devant une acidose métabolique, le réflexe du clinicien doit être de calculer le trou anionique (TA). La baisse du bicarbonate peut être due soit à une perte de bicarbonate, digestive ou rénale, soit à une consommation de bicarbonate par accumulation d'un acide (organique ou intoxication exogène). Le simple calcul du TA permet de différencier ces deux situations et d'orienter l'enquête étiologique. Il se calcule selon la formule :

$$TA = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-) = 12 \pm 4 \text{ mmol/l}$$

Il correspond à la différence de concentration entre les anions et les cations indosés. Cette différence est, en situation physiologique, constante et est égale à 12 ± 4 mmol/l. L'accumulation d'un acide organique, qui est un anion indosé, se traduira par une augmentation du TA (acidose métabolique à TA augmenté). A l'inverse, une perte de bicarbonate ne modifiera pas le TA car la diminution du bicarbonate sera compensée par une augmentation du chlore (acidose métabolique à TA normal) [2]. Il est important de savoir que l'albumine fait partie des anions indosés et qu'en cas d'hypoalbuminémie sévère, le calcul du TA est faussé.

2. Etiologies

2.1. Acidose métabolique à TA augmenté

Une maladie métabolique doit être suspectée devant toute acidose avec un TA augmenté. L'anion indosé doit être recherché et les deux acides rapidement dosables sont l'acide lactique et les corps cétoniques.

2.1.1. En cas d'acidocétose

Il peut s'agir d'une acidocétose diabétique et on cherchera la notion d'un syndrome polyuropolydipsique et la présence d'une glycosurie afin d'éliminer un diabète insulino-dépendant. Une acidurie organique doit être évoquée. Une acidurie organique correspond à un déficit enzymatique du catabolisme des acides aminés, conduisant à l'accumulation d'un acide organique différent selon l'enzyme concernée. Le tableau clinique est celui d'une intoxication avec apparition de signes neurologiques et/ou digestifs. La décompensation initiale peut survenir à n'importe quel âge. Chez le nourrisson, elle survient après un intervalle libre de quelques heures à quelques jours. Chez l'enfant auparavant asymptomatique, on retrouve généralement un facteur déclenchant : infection, jeûne. Un dosage de l'ammoniémie (modérément augmentée), une chromatographie des acides aminés sanguins et un profil des acylcarnitines doivent être réalisés. Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires. Une acidocétose peut également être physiologique en cas de jeûne prolongé, associée à une glycémie normale ou basse. L'interrogatoire est primordial afin de bien évaluer la durée du jeûne et les circonstances. Un jeûne « trop court » par rapport à l'intensité de la cétonurie, la persistance de la cétonurie à l'état nourri ou la notion de troubles neurologiques marqués doivent faire évoquer un déficit de la cétolyse. Le dosage concomitant de la glycémie, du lactate, du pyruvate, des acides gras libres, des corps cétoniques plasmatiques et une chromatographie des acides organiques urinaires vont aider au diagnostic et doivent être réalisés idéalement au moment de la décompensation [3,4].

2.1.2. En cas d'acidose lactique

Parmi les MHM, les acidoses lactiques congénitales liées à des anomalies du carrefour du pyruvate (déficit en pyruvate

*Correspondance :
marine.tardieu@univ-tours.fr

déshydrogénase, en pyruvate carboxyase, du cycle de Krebs et déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale) mais également le déficit en biotine ou en thiamine donnent des tableaux d'acidose lactique sévère. Le calcul du rapport lactate/pyruvate va orienter le diagnostic. Si une hypoglycémie est associée à l'acidose lactique, on évoquera une glycogénose hépatique ou une anomalie de la néoglucogenèse. Une anomalie de la bêta-oxydation peut également donner un tableau d'hypoglycémie sans cétose avec acidose lactique. Il est important de se rappeler que toute cause d'anoxie provoque une acidose lactique et doit être recherchée dans cette situation. Le contexte (souffrance néonatale, sepsis sévère...) permet d'orienter l'enquête étiologique. Les conditions de prélèvement doivent aussi être contrôlées afin d'éliminer une « fausse acidose lactique » due à une hémolyse du prélèvement.

Enfin, certaines aciduries organiques peuvent être révélées par une acidose métabolique sans cétose ni lactate élevé (acidurie isovalérique, acidurie pyroglutarique...), ainsi que les défauts de cétoxydation et la leucinose. Une chromatographie des acides organiques urinaires doit donc être systématique devant une acidose métabolique à TA augmentée et inexpliquée [3,4]. En l'absence d'orientation vers une intoxication endogène, il peut s'agir d'une intoxication exogène : salicylés, méthanol, éthylène glycol... Le contexte clinique va orienter, ainsi que le dosage sanguin et/ou urinaire des toxiques. Il faut également savoir qu'une insuffisance rénale aiguë par augmentation de l'urée donne une acidose métabolique à TA augmenté.

2.2. Acidose métabolique à TA normal

L'origine de l'acidose est une perte de bicarbonate qui peut être digestive ou rénale. Le diagnostic va être guidé par le contexte clinique (diarrhée infectieuse ? Allergie aux protéines du lait de vache chez un nourrisson ? Iléostomie ?) et le bilan néphrologique (recherche d'antécédents familiaux, de signes cliniques : auditifs, oculaires, systémiques...), et biologiques associés (kaliémie, pH urinaire, calciurie...), échographie rénale.

3. Prise en charge thérapeutique des acidoses métaboliques

Avant toute prise en charge même symptomatique, les prélèvements biologiques doivent être réalisés afin de ne pas fausser leur interprétation. Le traitement symptomatique va consister à maintenir l'hémodynamique et à assurer une ventilation

correcte. La place du bicarbonate reste controversée dans le traitement des acidoses métaboliques aiguës. Une supplémentation est indiquée en cas de perte rénale mais elle est souvent inutile en cas de perte digestive transitoire. Dans les autres situations, elle est discutée en cas d'acidose très sévère (pH < 7,0) malgré un traitement symptomatique bien conduit mais sans preuve formelle de son bénéfice. Le risque d'œdème cérébral doit dans tous les cas faire proscrire l'utilisation de perfusions rapides de bicarbonate. En cas d'acidose chronique, une supplémentation orale peut se discuter beaucoup plus facilement [1,2,5].

Le traitement de la cause va être primordial dans la prise en charge d'une acidose métabolique. Des traitements spécifiques, tels qu'une vitaminothérapie (biotine, thiamine...), sont à mettre en œuvre devant toute acidose lactique avec suspicion de MHM. Des traitements épurateurs (carnitine, glycine, ...) ou une épuration extrarénale sont à discuter au cas par cas devant une acidurie organique [3,4].

4. Conclusion

L'acidose métabolique est une situation fréquente, souvent due à une cause acquise (infection, hypoxie, déshydratation, intoxication...). Néanmoins devant une acidose métabolique à TA augmenté une MHM doit être systématiquement évoquée, une prise en charge spécifique pouvant améliorer le pronostic.

Références

- [1] Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, et al. A clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van Den Berghe G, et al, eds. Inborn Metabolic Disease, Diagnosis and Treatment. Heidelberg: Springer, 2006: 3-47.
- [2] Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:274-85.
- [3] Kim HJ, Son YK, An WS. Effect of sodium bicarbonate administration on mortality in patients with lactic acidosis: a retrospective analysis. *PLoS One* 2013; 8:e65283.
- [4] Lerverve X, Barnoud D, Guignier M. Bases physiopathologiques du traitement des acidoses métaboliques : place du bicarbonate. In: SFAR ed. Conférences d'actualisation. Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier, 1996 : p. 623-36.
- [5] Nyhan W. Metabolic emergencies. In: Hoffmann G, Zschocke J, Nyhan W, Eds. Inherited Metabolic Diseases, A Clinical Approach. Heidelberg: Springer, 2010: 25-59.

Orientation diagnostique et conduite à tenir devant une insuffisance hépatique

K. Mention Mulliez

Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille, France;

L'insuffisance hépatocellulaire de l'enfant est une défaillance multiviscérale avec dysfonction hépatique majeure, avec ou sans encéphalopathie hépatique, sans maladie hépatique sous-jacente, qui présente des critères biochimiques de souffrance hépatique aiguë et des anomalies de coagulation :

- TP < 15 s ou 1,5 < INR < 1,9 non corrigé par vitamine K avec encéphalopathie hépatique ;
- ou TP < 20 s ou INR \geq 2 avec ou sans encéphalopathie hépatique clinique

Le risque de détérioration est rapide et imprévisible, rendant indispensables, en urgence, l'enquête étiologique pour amorcer des traitements spécifiques et la discussion de rapprochement d'un centre de transplantation en lien avec les équipes pluridisciplinaires.

Les éléments d'orientation vers une étiologie métabolique sont apportés par la description détaillée de l'histoire familiale (consanguinité, décès dans la fratrie) et de la maladie (déroulement de la grossesse, délai d'apparition des symptômes après l'accouchement), et par les données d'un examen clinique précis. L'âge et le mode de présentation sont des éléments clés du diagnostic.

Les causes métaboliques sont les plus fréquentes avant 1 an (42,5 %) et estimées chez l'enfant entre 20 à 35 %.

1. Nouveau né et nourrisson

1.1. Galactosémie (Spot Test, Gal1Ph, galactose 1 phosphate uridylyl transférase avant toute transfusion globulaire)

L'insuffisance hépatique débute la première semaine de vie, associée à une cataracte en « goutte d'huile », une cholestase majeure, une hépatomégalie et se complique fréquemment de sepsis à *E Coli*. Une atteinte tubulaire est fréquente. Le traitement est essentiellement diététique (supprimer lactose et galactose) et permet, s'il est mis en place rapidement, une amélioration de la fonction hépatique en quelques jours.

1.2. Tyrosinémie type 1 (CAAp, Succinyl acétone urines)

L'insuffisance hépatique débute après 15 jours de vie, le plus souvent entre 1 et 6 mois, se manifeste surtout par un tableau de coagulopathie, peu de cytolysse, peu de cholestase, un taux d'alpha foetoprotéine très élevé, une tubulopathie. Le marqueur spécifique est le succinyl acétone. Le traitement d'urgence est le NTBC associé à la diététique.

1.3. Intolérance héréditaire au fructose (biologie moléculaire de l'aldolase B)

L'insuffisance hépatique est associée à des vomissements après la prise de sucre, des hypoglycémies. L'interrogatoire doit rechercher la notion d'introduction du fructose, sucrose ou sorbitol, absents des laits infantiles, mais présents dans certaines solutions de réhydratation orale et le miel. Le traitement consiste en leur éviction.

1.4. Déficits du cycle de l'urée (NH₃, CAAp, acide orotique u)

Les déficits du cycle de l'urée dont le principal est le déficit en OTC, lié à l'X, peuvent se manifester par une insuffisance hépatique dans 16 % des cas. L'insuffisance hépatique peut être le signe clinique initial révélant un déficit en OTC. Elle est le plus souvent associée à une hyperammoniémie sévère (\geq 1 000 μ mol/l) dans des formes sévères néonatales du garçon. Toutefois, il faut rechercher un déficit en OTC devant une insuffisance hépatique même si l'ammoniémie est peu élevée (\times 2-3N) surtout en cas de bilirubine normale ou peu augmentée. Cette cause est traitable en urgence et tout retard diagnostique et thérapeutique engendre de graves séquelles neurologiques.

1.5. Déficits d'oxydation des acides gras (CAOu, acylcarnitine)

L'insuffisance hépatique associée à d'autres atteintes sévères (hypoglycémies non cétotiques, rhabdomyolyse, cardiomyopathie, troubles du rythme, notion de toxémie gravidique) doit faire évoquer un déficit d'oxydation des acides gras. L'insuffisance hépatique est présente au moment du diagnostic dans 27 % cas. Le diagnostic est une urgence et le traitement de première intention est diététique et médical.

1.6. Déficiences de synthèse des acides biliaires (analyse qualitative et quantitative des acides biliaires)

L'insuffisance hépatique est associée à une cytolysse, une cholestase à phosphatases alcalines élevées mais des γ GT et des acides biliaires normaux, sans prurit. Une substitution rapide en acides biliaires peut entraîner une amélioration rapide.

1.7. Déficit en citrine (NICCD) (CAAp, biologie moléculaire)

Tableau de cholestase néonatale, avec hypotrophie, et hépatomégalie, évoluant vers la régression spontanée, ou parfois vers l'insuffisance hépatique, pouvant nécessiter alors une transplantation. Il peut exister une anémie hémolytique, des hypoglycémies, une hyperammoniémie modérée, une atypique élévation de la citrulline en période néonatale et du rapport Thr/Ser. Le traitement est symptomatique.

1.8. Cytopathie mitochondriale (défaut de phosphorylation oxydative) (L/P sang et LCR, CAA sg, CAOu, biopsie musculaire, peau +/- foie pour étude des complexes de la chaîne respiratoire)

L'insuffisance hépatique est précoce dès les premières heures ou premiers jours de vie. Souvent associée à des atteintes extrahépatiques (neurologique, cardiaque, ophtalmologique), l'atteinte hépatique est parfois isolée, dans un contexte d'acidose lactique persistante. L'étude des complexes de la chaîne respiratoire sur tissu peut montrer un déficit en complexes I, III et IV, ou un déficit multiple complexe. Le plus souvent il s'agit de mutations de gènes nucléaires responsables de protéine de maintenance ou de réplication de l'ADN mitochondrial entraînant un syndrome de déplétion de l'ADN mitochondrial (DGUOK, POL γ , MPV17, SUCLG1) se manifestant par un tableau « hépatocérébral », ou de mutations de l'ADN nucléaire (BCS1L et SCO1 : facteurs d'assemblage des complexes III et IV de la chaîne respiratoire respectivement). Il n'existe pas de traitement, et la transplantation n'est pas indiquée étant donné le risque de décompensation neurologique au décours. Les cytopathies mitochondriales représentent 22,5 % des causes d'insuffisance hépatique avant 1 an.

1.9. Hémochromatose néonatale (ferritine, BGSA, IRM T2 foie et pancréas)

L'insuffisance hépatique débute quelques heures à quelques jours après la naissance, associée à une défaillance multiviscérale mimant un sepsis, une ascite, une profonde coagulopathie, des transaminases normales, une ferritine élevée, une transferrine normale ou basse. C'est l'accumulation excessive hépatique et extra-hépatique de fer qui surcharge le système réticulo-endothélial. Il s'agit d'une allo immunisation foeto-maternelle directement contre le foie foetal. Le traitement précoce par fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses et exsanguinotransfusion permet une survie de 75 % sans transplantation.

1.10. Niemann Pick C (test à la filipine sur fibroblastes, biologie moléculaire)

Tableau de cholestase néonatale, avec hépatomégalie et splénomégalie prédominante, présence de lymphocytes vacuolés, évoluant parfois vers l'insuffisance hépatique. La transplantation est contre-indiquée car elle n'évite pas la dégradation neurologique. Intérêt des réducteurs de substrat.

1.11. D'autres étiologies doivent également être évoquées

Glycogénose type IV, déficit en transaldolase, CDG syndrome....

2. Enfants

2.1. Maladie de Wilson (céruléoplasmine, cuivre sérique et cupurie des 24 heures)

C'est la maladie métabolique la plus fréquente révélée par une insuffisance hépatique chez l'enfant et l'adolescent (3 %). La forme fulminante avec encéphalopathie hépatique est létale en absence de transplantation. Sont associées une anémie hémolytique à coombs négatif (15 % cas), une coagulopathie, une augmentation modérée des transaminases, une élévation importante de la bilirubine avec des phosphatases alcalines normales ou basses, une acidose tubulaire. La céruléoplasmine sérique est basse, le cuivre sérique et la cupurie sont élevés.

2.2. Chez l'enfant présentant une insuffisance hépatique

Il conviendra également de rechercher une intolérance héréditaire au fructose, un déficit du cycle de l'urée, un déficit d'oxydation des acides gras, une cytopathie mitochondriale...

3. Conclusion

La prise en charge multidisciplinaire en cas d'insuffisance hépatique d'origine métabolique consiste à :

- prioriser les examens à visée diagnostique (maladies traitables, puis maladies non traitables, et conservation de matériel) ;
- supprimer tout toxique potentiel (lactose, galactose, fructose, lipides, protéines) : perfusion de PG10 % pour assurer le contrôle glycémique, et relancer l'anabolisme (6-10 mg/kg/mn de glucose selon l'âge et la suspicion diagnostique) ;
- discuter le transfert dans une unité de réanimation proche d'un centre expert de transplantation ;
- en cas de maladie métabolique traitable, débiter en urgence, dès réception des premiers résultats biochimiques, les mesures spécifiques qui pourront éviter la transplantation.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Orientation diagnostique et conduite à tenir devant une défaillance cardiaque d'origine métabolique

F. Labarthe^{a,b*}, B. Lefort^{a,b}, M. Tardieu^{a,b}, A. Chantepie^a

^aMédecine Pédiatrique

^bMédecine Pédiatrique et insERM U1069, Hôpital Clocheville, CHRU Tours, 49 Bd Béranger, 37044 Tours Cedex 1 et Université François Rabelais, 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].

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 maladie héréditaire du métabolisme (MHM). Il doit faire rechercher systématiquement l'existence d'une cardiomyopathie associée, l'enquête étiologique rejoignant alors celle de la cardiomyopathie. 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. 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 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, réversibles par correction du déficit.

*Correspondance :
labarthe@med.univ-tours.fr

1.2.3. Maladies de surcharge

Les maladies de surcharge lysosomale et certaines glycoséoses peuvent être associées à une cardiomyopathie hypertrophique. La forme infantile de maladie de Pompe, ou glycoséose 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 hypervoltés et des anomalies de repolarisation, liés à l'accumulation intracellulaire de glycogène. Une atteinte musculaire est souvent associée, avec une hypotonie 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 plupart des autres maladies lysosomales peuvent présenter une atteinte cardiaque, sous forme d'atteinte valvulaire ou de cardiomyopathie : mucopolysaccharidoses, mucopolipidoses, gangliosidoses, ... L'enquête diagnostique est souvent guidée par la dysmorphie ou par les atteintes d'autres organes.

Enfin, certaines glycoséoses musculaires \pm hépatiques présentent dès les premières années de vie une cardiomyopathie hypertrophique par surcharge glycosénique non lysosomale. 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. Un régime cétogène hyperprotéique est parfois proposé. 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 1a, 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. 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 la 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 a minima (augmentation des CPK), une atteinte hépatique (hyperammoniémie) et des hypoglycémies de jeûne. 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 avec aspect de non compaction, une myopathie, une neutropénie cyclique ou permanente, une acidurie 3-méthyl-glutaconique et un cholestérol abaissé. Le diagnostic peut être rapidement étayé par une analyse des cardiolipines sur buvard de type Guthrie, et est confirmé par la recherche d'une mutation.

1.4. Autres

Une cardiomyopathie dilatée et/ou hypertrophique peut se rencontrer dans d'autres MHM, telles que les déficits de la β -oxydation des acides gras à chaîne longue, de la chaîne respiratoire ou de la glycosylation, ainsi que dans certaines aciduries organiques ou dans les déficits en transaldolase.

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. Si le pronostic vital est engagé, il faut savoir stocker du matériel pour mener à terme le diagnostic.

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

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Quelles méthodes microbiologiques dans un schéma repensé de prise en charge des infections néonatales précoces ?

J. Raymond^{a*}, S. Bonacorsi^b

^aUniversité Paris Descartes, AH-HP, Hôpital Cochin, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques,
75014 Paris, France

^bUniversité Paris Diderot, AP-HP, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

Une infection néonatale précoce (INP) est définie par une survenue avant 72 h de vie.

Récemment, l'incidence globale des INP bactériennes a été rapportée entre 0,8 et 1 pour 1 000 naissances vivantes [1]. Cette incidence correspond à l'épidémiologie actuelle des INP dont près de la moitié sont dues à streptocoque du groupe B (SGB), 20 % environ à *Escherichia coli* et 30 % à divers autres germes [2]. L'incidence des INP à SGB a diminué de 0,69 pour 1000 naissances vivantes en 1997 à moins de 0,15 en 2014 grâce à l'application des recommandations de l'ANAES [3].

Les INP nécessitent une stratégie diagnostique et thérapeutique optimale en raison du taux élevé de mortalité, en particulier chez le prématuré, ainsi que du risque de complications neurologiques. Leur diagnostic précoce est difficile du fait de signes cliniques non spécifiques chez le nouveau-né (NN). La décision de traiter ne peut être prise que sur un faisceau d'arguments anamnestique, clinique et biologiques. Ainsi de nombreux NN reçoivent une antibiothérapie probabiliste intraveineuse non sans conséquences sur leur colonisation digestive, la réponse immune du tractus gastro-intestinal et la durée de leur hospitalisation. Plus de 10 ans après les recommandations de l'ANAES, les prélèvements bactériologiques à réaliser chez le NN à la naissance restent discutés et très variables selon les centres hospitaliers [4].

Une étude lilloise [5], rapportant les modalités de prise en charge du NN en France a montré que 71 % des NN asymptomatiques nés de mère porteuse de SGB et ayant reçu une antibioprofylaxie *per partum*, avaient eu des examens complémentaires (prélèvements périphériques ou CRP) et 40 % d'entre eux avaient reçu une triple antibiothérapie (amoxicilline, céfotaxime, aminoside) sans prendre en considération leur présentation clinique.

En 2013, une évaluation des pratiques professionnelles effectuée dans 14 maternités d'Ile-de-France a évalué les modalités de dépistage, de diagnostic et de traitement des INP incluant 1 194 mères et 1 217 NN [6]. Le résultat du prélèvement vaginal de fin de grossesse était disponible le jour de l'accouchement dans 95 % des cas et positif à SGB dans 13 % des cas. Une antibioprofylaxie *per partum* était administrée chez 28 % des patientes. Des prélèvements bactériologiques de naissance (au moins un liquide gastrique) étaient effectués chez 54 % des NN. La culture du liquide gastrique

était stérile dans 89 % des cas. Un dosage de la CRP était demandé chez 26 % des NN et une hémoculture prélevée chez 48 (3,9 %) NN. Un traitement antibiotique a été débuté chez 48 NN (3,9 %), 38 présentaient au moins un signe clinique d'infection et 10 étaient asymptomatiques. Seul 1 % des NN avait une infection probable. Aucune infection certaine n'a été retrouvée.

Il est nécessaire à ce jour de redéfinir ce que l'on attend réellement de ces prélèvements bactériologiques à la naissance. Ces derniers s'avérant souvent sans valeur pour le diagnostic de l'infection néonatale et sur la décision de traiter. En revanche si une antibiothérapie est décidée, ils peuvent en influencer la nature. En effet, les enfants traités reçoivent le plus souvent une triple antibiothérapie excessive et inadaptée à l'écologie bactérienne des INP. Leur place dans la surveillance de l'épidémiologie des INP et leur utilité dans l'adaptation de l'antibiothérapie doit être discutée.

Une actualisation de l'écologie bactérienne de l'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) et des résistances aux antibiotiques est nécessaire. Une enquête bactériologique est donc en cours dont les résultats seront présentés lors de la Table ronde.

Références

- [1] Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics* 2011;127:817-26.
- [2] Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the Neonatal Infection Surveillance Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F9-14.
- [3] ANAES – Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce : septembre 2001. Available at : http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_272118/fr/prevention-antenatale-du-risque-infectieux-bacterien-neonatal-precoce
- [4] Josta C, Mariani-Kurkdjiana P, Biran V, et al. Intérêt des prélèvements périnataux dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infections bactériennes précoces. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2015;470:43-52.
- [5] Alexandre-Treilles M, Chenaud M, Kacet N, et al. Suivi des recommandations de prise en charge pédiatrique de l'infection materno-fœtale : enquête au sein du réseau de soins périnatal de la métropole Lilloise. *Arch Pediatr* 2006;13:341-5.
- [6] Sikias P, Foix-L'Hélias L, Imbert P, et al. Infections materno-fœtales : évaluation des pratiques pédiatriques dans 14 maternités d'Ile-de-France en 2013. *Prog Neonatol*. 2014;34:119-32.

*Correspondance :
josette.raymond@cch.aphp.fr

Quand débiter une nutrition entérale ?

B. Dubern

*Nutrition et Gastroentérologie Pédiatriques, AP-HP, Hôpital Trousseau,
26 avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris, France*

Par nutrition thérapeutique, on entend tous les moyens utilisés afin d'améliorer l'état nutritionnel d'un patient et/ou la prise en charge globale de la pathologie sous-jacente. Cette nutrition a un impact le plus souvent positif sur le pronostic et la morbidité de la maladie. La nutrition entérale (NE) fait partie des techniques utilisées en nutrition thérapeutique au même titre que les suppléments nutritionnels oraux ou la nutrition parentérale. La NE vise à apporter des nutriments (protéines, lipides, glucides) ainsi que des vitamines, sels minéraux et oligo-éléments directement dans le tube digestif, permettant ainsi de maintenir la physiologie du tube digestif. Elle est administrée soit directement dans l'estomac (par sonde gastrique ou par gastrostomie), soit directement dans l'intestin grêle (par sonde jéjunale ou par jéjunostomie, rarement utilisées en pédiatrie) [1]. La mise en place de ce type de nutrition peut être nécessaire dans de nombreuses situations à risque de dénutrition au cours desquelles l'alimentation orale est insuffisante et la nutrition parentérale non indiquée comme notamment dans les pathologies avec tube digestif fonctionnel.

Ainsi, les pathologies concernant le temps oropharyngien de l'alimentation sont des indications fréquentes au cours desquelles la NE sera initiée plus ou moins rapidement selon les situations. Elle est immédiatement débutée en cas d'atteinte oesophagienne organique (sténose peptique ou caustique) ou fonctionnelle, d'obstacle pharyngé (tumeur...), de malformations maxillo-faciales et/ou ORL (syndrome de Pierre Robin, de CHARGE...) avec troubles de la déglutition, ou enfin d'anorexie rebelle avec dénutrition sévère. La NE est alors administrée soit *via* une sonde nasogastrique soit *via* une gastrostomie d'emblée comme dans les obstacles oesophagiens par exemple [2].

Dans les pathologies neurologiques comme le polyhandicap ou les maladies neuromusculaires, la NE est débutée relativement rapidement en cas de fausses routes majeures contre-indiquant la poursuite de l'alimentation orale [3]. En revanche, en dehors de cette situation particulière, la NE est indiquée uniquement en cas de stagnation staturopondérale malgré des ingesta optimisés (enrichissement, adaptation de la texture, consommation de suppléments nutritionnels oraux) et une prise des repas difficile (durée supérieure à 30 minutes).

La réduction anatomique ou fonctionnelle des capacités d'absorption intestinale est aussi une des indications classiques de la NE.

Elle peut ainsi permettre d'augmenter les apports énergétiques et ainsi de couvrir les besoins énergétiques non couverts par les ingesta seuls. C'est le cas des résections étendues du grêle (grêle court) en l'absence d'hyperphagie réactionnelle, ou bien des dysmotricités intestinales [4]. Dans ces indications, la NE peut être débutée par exemple lors du sevrage de la nutrition parentérale.

La NE à débit continu sur 24 h peut aussi être débutée en cas de diarrhées graves prolongées avec atrophie villositaire après la phase de réhydratation et de correction des éventuels troubles hydro-électrolytiques. Elle permet alors dans certaines situations d'éviter le recours à la nutrition parentérale. De même, ce type de NE peut être débuté en cas de formes digestives sévères de purpura rhumatoïde, afin de mettre l'intestin au repos et de nourrir le patient, comme c'est le cas également dans la pancréatite aiguë au cours de laquelle la NE peut aussi être rapidement indiquée avant le recours à la nutrition parentérale. Les maladies inflammatoires du tube digestif, en particulier en cas de retard de croissance staturopondérale, sont aussi une indication de la NE qui est alors débutée dès le diagnostic ou en cas de poussée [2]. Elle peut être administrée *via* un produit spécifique anti-inflammatoire par voie orale ou par sonde nasogastrique en remplacement total ou partiel de l'alimentation [5].

Dans les pathologies extradigestives, la NE a aussi une place capitale en cas de nécessité d'augmenter les apports énergétiques, afin de maintenir un état nutritionnel satisfaisant avant une transplantation d'organes par exemple. Elle est alors débutée en cas de stagnation pondérale persistante ou de perte de poids aiguë et rapide malgré l'optimisation des ingesta. C'est le cas dans les hémopathies, les pathologies oncologiques, et les pathologies d'organes (néphropathies chroniques, cardiopathies, hépatopathies évoluées, insuffisance respiratoire chronique (mucoviscidose) [6]. De même, la NE est rapidement indiquée dans les situations d'hypercatabolisme (brûlés, polytraumatisés, réanimation) afin de couvrir les besoins nutritionnels augmentés du fait de la dépense énergétique élevée avec des ingesta spontanés limités. Les maladies métaboliques sont aussi un exemple pour lequel la NE est débutée rapidement afin d'administrer le produit spécifique le plus souvent de médiocre palatabilité, ou afin de limiter les hypoglycémies lors du jeûne nocturne comme dans les glycoséses par exemple. Dans ces situations, la NE est alors débutée en cas de mauvaise compliance du régime et/ou d'équilibre métabolique précaire [2]. Enfin, certaines situations pathologiques spécifiques avec retard majeur de croissance staturopondérale, associé ou non à des hypoglycémies comme le syndrome de Silver-Russell, peuvent nécessiter le recours à une

NE afin de maintenir une glycémie normale lors de périodes de jeûne plus ou moins prolongées, ou bien dans le but d'améliorer l'état nutritionnel avant la mise en route d'un traitement par hormone de croissance par exemple [7].

En conclusion, la NE a actuellement une large place dans la prise en charge des pathologies de l'enfant et doit être discutée rapidement en cas de déséquilibre de la balance énergétique. Elle doit être une technique de choix avant la nutrition parentérale.

Références

- [1] Gottrand F. Prescrire la nutrition entérale. In : Questions de nutrition clinique de l'enfant à l'usage de l'interne et du praticien. Comité éducationnel et de pratique clinique de la SFNEP. Les éditions de la SFNEP 2008 p 75-86.
- [2] Dubern B, Guimber D. Nutrition entérale. In : Gottrand F et al., eds, Gastroentérologie pratique. Doin, Paris, 2015 (sous presse).
- [3] Bell KL, Samson-Fang L. Nutritional management of children with cerebral palsy. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:513-516.
- [4] Goulet O, Olieman J, Ksiazyk J, et al. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: physiological background for enteral feeding. *Clin Nutr* 2013;32:162-71.
- [5] Ruemmele F, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1179-207.
- [6] Medoff-Cooper B, Ravishankar C. Nutrition and growth in congenital heart disease: a challenge in children. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:122-9.
- [7] Marsaud C, Rossignol S, Tounian P, et al. Prevalence and management of gastrointestinal manifestations in Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 2015;100:353-8.

Les cancers de l'enfant en Afrique, réalisations et défis : expérience du Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique

M. Harif^a*, L. Hessissen^b, C. Patte^c

^aCentre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, 6 Rue Ibn Sina, Amarchich, Marrakech, Maroc

^bCentre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Rabat, Maroc

^cInstitut Gustave Roussy, Villejuif, France

La prise en charge du cancer chez l'enfant est complexe. En occident, si des progrès formidables ont pu être atteints, permettant des taux de survie de plus de 75 à 80 % [1], cela a été dans un environnement médicosocial caractérisé par une disponibilité significative des ressources et un développement harmonieux des disciplines complémentaires. L'oncologie pédiatrique a été portée par le développement de ces disciplines et y a également contribué. La démarche adoptée par le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) au sein de l'Afrique sub-saharienne a été inverse. Lors de sa création en 2000, Jean Lemerle et le groupe fondateur sont partis de l'hypothèse que même en l'absence des conditions optimales de diagnostic et de traitement des patients, le développement d'approches adaptées au contexte africain pouvait offrir à ces enfants des chances significatives de survie. Il fallait cependant une stratégie de développement intégrée des compétences et de soutien matériel aux équipes [2].

1. Les réalisations

1.1. Mise en place d'infrastructures

Une des principales réalisations a été la mise en place d'unités dédiées à la prise en charge des cancers de l'enfant dans la plupart des pays d'Afrique francophone. Ainsi, dès sa création, 3 pays ont mis en place ces unités appelées unités pilotes (UP), il s'agissait de Dakar, de Tananarive et de Yaoundé. Aujourd'hui, le groupe compte en plus les UP d'Abidjan, Bamako, Lomé, Lubumbashi, Nouakchott et Ouagadougou. Plus de 1 000 nouveaux cas sont pris en charge annuellement dans ces UP. En Afrique du nord, des unités étaient déjà en place et ont contribué aux travaux et à la formation des autres équipes.

Le GFAOP participe à la formation des équipes : les pédiatres et infirmiers, mais également des autres acteurs de soins, notamment les chirurgiens et les pathologistes. Le GFAOP contribue également à l'achat des médicaments et du matériel médical,

ainsi qu'à l'amélioration des conditions d'hospitalisation des patients.

1.2. Développement de la recherche clinique

Ces UP sont non seulement capables de prendre en charge l'essentiel des cas de cancer de l'enfant qui se présentent selon des protocoles validés par le groupe, mais aussi collectent et partagent les données afin de faire des évaluations continues. Le groupe constitue ainsi une des rares plateformes collaboratives multicentriques africaines.

Le groupe s'est intéressé lors de sa création au lymphome B et au néphroblastome qui étaient des tumeurs particulièrement fréquentes et pour lesquels les taux de survie dans les séries occidentales étaient très élevés.

La première étude sur le lymphome B, durant les 3 premières années, a testé la faisabilité d'une chimiothérapie agressive utilisant un protocole dérivé du LMB89 [3]. Il a été pris en compte la différence de niveau entre les UP d'Afrique du Nord et les unités subsahariennes. Pour les 306 patients inclus dans cette étude, la survie à 3 ans était de 61 %, mais atteignait 75,2 % pour la population d'Afrique du Nord alors qu'elle était de 55,6 % pour la population d'Afrique subsaharienne. L'analyse a révélé également une augmentation significative des chances de survie durant les 3 années de l'étude avec une survie globale de 54 % la première année et 73 % la troisième année. Ces résultats rendent compte de l'amélioration progressive des soins de support. L'étude suivante en Afrique subsaharienne avait pour objectif de reproduire les résultats obtenus par Hesseling *et al* [4] montrant des taux de survie de 52 % en Afrique subsaharienne avec une monothérapie par cyclophosphamide. L'étude du GFAOP comportait cependant un rattrapage précoce pour les cas mauvais répondeurs [5]. L'étude a mis en évidence de bons résultats pour les stades I et II avec des taux de survies globales atteignant respectivement 76 % et 50 %. Les résultats des stades III et IV ne dépassent cependant pas 43 %. La première étude sur le néphroblastome traité selon le protocole SIOP 2001 a montré des taux de survie globale de 80 % à 2 ans, avec de nouveau une différence significative des résultats obtenus entre les pays d'Afrique du Nord où le taux de survie atteignait 86,6 %, comparé à 58,9 % dans la région su-

*Correspondance :
m.harif@menara.ma

saharienne [6]. Ces résultats ont été attribués essentiellement à l'absence de radiothérapie en Afrique subsaharienne. Les évaluations successives ultérieures montrent une amélioration continue des résultats.

Le groupe s'est également intéressé à d'autres pathologies tumorales avec à chaque fois un travail d'adaptation aux conditions locales. Il s'agit de la maladie de Hodgkin, de la leucémie aiguë lymphoblastique de risque standard et du rétinoblastome.

2. Défis et perspectives

L'activité d'oncologie pédiatrique reste encore insuffisante pour répondre à la demande de la population africaine. Loin de vouloir répondre à cette demande, le rôle du GFAOP est surtout d'initier une dynamique. Dans plusieurs pays africains aucune unité de soins dédiée à ces enfants n'est encore en place, mais plusieurs pays sont actuellement en voie d'en ouvrir avec le soutien du groupe.

Un des défis majeurs reste le développement des compétences. Dans le cadre du programme d'école africaine d'oncologie pédiatrique initié par le GFAOP avec le soutien du programme « Mon Enfant Ma Bataille » lancé par la Fondation Sanofi-Espoir [7] plusieurs actions ont été mises en place et en particulier un diplôme interuniversitaire de cancérologie pédiatrique, conjointement par l'Université Paris-Sud et l'Université Mohammed V de Rabat. Par ailleurs, afin de réduire le taux d'abandons, un projet de mise en place de maisons de parents a été initié, en particulier avec le soutien de la Fondation Lalla-Salma de Prévention et traitement des cancers [8]. La première maison de parents a vu le jour à Abidjan en 2014.

Enfin, dans le but d'améliorer la qualité de l'information donnée aux parents en vue d'en faire de véritables acteurs dans la prise en charge de leur enfant et réduire ainsi les abandons liés à une mauvaise information, un programme de formation des soignants à l'annonce du diagnostic ainsi que des outils d'informations sont en cours d'élaboration [9]. Un guide africain d'annonce du cancer pédiatrique a par ailleurs déjà été édité [10].

3. Conclusion

Grâce à un travail continu et un engagement pour le long terme, le GFAOP a pu mettre en place une activité significative de prise en charge des enfants atteints de cancer dans les pays d'Afrique francophone. Les défis restent cependant nombreux et notamment celui de l'amélioration de l'accès aux soins, la lutte contre les abandons de traitements et l'amélioration des soins de support.

Références

- [1] Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, et al. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:3742-51.
- [2] Lemerle J, Barsaoui S, Harif M, et al. Le traitement des cancers de l'enfant en Afrique. *Travaux du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique. Med Trop (Mars)* 2007;67:497-504.
- [3] Harif M, Barsaoui S, Benchekroun S, et al. Treatment of B-cell lymphoma with LMB modified protocols in Africa--report of the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1138-42.
- [4] Hesselting P, Broadhead R, Wright C, et al. Intravenous high frequency cyclophosphamide plus intrathecal methotrexate for endemic Burkitt lymphoma-interim results. *International Society of Paediatric Oncology, SIOP XXXVI Congress Meeting. Oslo, Norway, 16-19 September 2004. Pediatr Blood Cancer* 2004;43:401.
- [5] Traoré F, Coze C, Atteby JJ, et al. Cyclophosphamide monotherapy in children with Burkitt lymphoma: a study from the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:70-6.
- [6] Moreira C, Nacheff MN, Ziamati S, et al. Treatment of nephroblastoma in Africa: results of the first French African pediatric oncology group (GFAOP) study. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:37-42
- [7] http://fondation-sanofi-espoir.com/ong_child-matters.php
- [8] <http://www.contrelecaner.ma/fr>
- [9] Lolonga D, Pondy A, Guédénon KM, et al. L'annonce du diagnostic dans les unités d'oncologie pédiatrique africaines. *Rev Oncol Hématol Pédiatr* 2015;3:29-36.
- [10] www.gfaop.fr

Le développement des compétences

L. Hessissen^{a*}, M. Harif^b, A. Crouan^c, H. Martelli^d, C. Patte^c, R. Hatuel^e

Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP)

^aService d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfant de Rabat, Maroc

^bCentre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, 6 Rue Ibn Sina, Amarchich, Marrakech, Maroc

^cInstitut Gustave Roussy, Villejuif, France

^dUniversité Paris-Sud, France

^eGroupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique

Grâce aux progrès continus réalisés depuis les années soixante en oncologie pédiatrique, la survie à 5 ans des enfants atteints de cancer est actuellement autour 80 %. Cependant le principe de Pareto semble aussi s'appliquer dans ce domaine puisque ce chiffre de 80 % n'intéresse que 20 % de la population pédiatrique mondiale, celle vivant dans des pays à revenu élevé (RE). Par conséquent 80 % des enfants atteints de cancer ne reçoivent pas de traitements adéquats et la majorité va décéder [1]. Il devenait donc crucial de réduire l'écart de survie. Un projet développé dans ce sens est celui du Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique (GFAOP) lancé en 2000 par son fondateur le Pr Jean Lemerle. Le programme du GFAOP comportait 2 volets, le premier concernait le traitement et deuxième la formation des médecins, infirmières et infirmiers, et techniciens africains [3].

La formation est donc une des pierres angulaires de tout projet d'amélioration de la prise en charge du cancer de l'enfant dans les pays à revenus moyens ou limités (RML). Concernant cette formation et le développement des compétences en Afrique francophone des questions se posent :

1. Quelles compétences pour quels profils ?

Dans les guidelines de l'*American Academy Pediatric* publiés en 2014 concernant les standards pour une structure d'oncologie pédiatrique, la liste du personnel nécessaire est longue [7] : hémato-oncologue pédiatre certifié, infirmières formées en oncologie pédiatrique, radiologue avec une expertise en radiologie pédiatrique, chirurgien pédiatre, autres spécialités chirurgicales (ophtalmologue, neurochirurgien...), pédodontiste, radiothérapeute formé en radiothérapie pédiatrique, anatomo-pathologiste formé en hématologie et en pathologie tumorale pédiatrique, autres spécialistes complémentaires (réanimateurs, cardiologue, endocrinologue...), nutritionniste, physiothérapeute, psychologue, pharmacien ; sans parler d'un type de personnel qui n'a pas été cité mais qui est tout aussi important et dont la présence n'est pas si évidente dans des structures d'oncologie

pédiatrique des pays RML comme par exemple les data managers, le personnel d'hygiène formé à l'hygiène hospitalière... Le choix du personnel à former dépendra du type de pathologie pris en charge tenant compte des différences géographiques dans la répartition des cancers de l'enfant. Il faudra également prioriser les cancers les plus curables. Au sein du GFAOP une priorité a été donnée au lymphome de Burkitt à cause de sa fréquence en Afrique et de sa curabilité à moindre coût [4].

La formation des oncologues pédiatres selon le modèle anglo-saxon comprend essentiellement le *fellowship*. En 2001, il existait 63 *fellowship* accrédités aux USA et Porto Rico [5]. Des oncologues pédiatres de l'Amérique du sud, de l'Afrique anglophone et du moyen orient ont été formés selon ce modèle. Cette forme de sur-spécialisation a été reproduite par certains pays comme la Jordanie.

La formation en ligne s'est bien développée également avec comme exemple la plateforme *cure4kids* du *St Jude Children Research Hospital* (SJCRH) www.cure4kids.org qui contient du matériel pédagogique pour le personnel impliqué dans la prise en charge de l'enfant atteint de cancer ainsi qu'un espace de partage d'expériences et de formation [6].

La télémédecine est également une technique qui a prouvé son efficacité dans le transfert d'expérience et le partage d'expériences dans le cadre d'un partenariat entre des structures d'oncologie pédiatrique de pays RE et celles de pays à RML. L'expérience jordanienne est un exemple du succès de cette technique [7].

Le développement du modèle « formation des formateurs » pour les infirmiers, en formant des infirmiers éducateurs pour les pays à RML, a également eu un grand succès [8]. Ce modèle a été reproduit par plusieurs groupes dont le GFAOP.

Des formations ont été dispensées également aux data managers dans le cadre du partenariat entre le SJCRH et certains centres d'oncologie pédiatrique en l'Amérique latine [9].

Toutes ces formations ne doivent pas faire oublier que les compétences en oncologie pédiatrique vont au-delà du domaine scientifique et médical pur. D'autres compétences leur sont exigées qui sont d'ordre humain, managérial et du leadership [10].

*Correspondance :
lailahsn@gmail.com

2. Quelle place pour l'École africaine d'oncologie pédiatrique ?

Depuis sa création le GFAOP a fait de la formation une priorité. Cette formation est réalisée essentiellement sous forme de stages au sein des unités d'oncologie pédiatrique en France. Entre 2001 et 2013, 17 médecins ont également suivi la formation du diplôme inter-universitaire d'oncologie pédiatrique (DIUOP) organisée par l'Université Paris-Sud.

Depuis 2011, le programme de formation au sein du GFAOP a été renforcé par la création de l'**École africaine d'oncologie pédiatrique**, un projet soutenu par la Fondation Sanofi Espoir, la Fondation Lalla Salma de prévention et de traitement du cancer, la Société marocaine d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent et l'École des sciences du cancer de l'Institut Gustave Roussy. Son objectif principal est de développer un programme de formation en oncologie pédiatrique adapté au besoin des pays de l'Afrique francophone.

En effet, un des problèmes majeurs auquel sont confrontées les équipes en Afrique est la rareté des compétences aussi bien médicales que paramédicales en oncologie pédiatrique mais aussi dans les spécialités complémentaires. Les formations disponibles sont pour la plupart développées pour les besoins des pays à RE et se caractérisent par leurs coûts souvent élevés et sont non adaptées à la réalité de l'oncologie pédiatrique.

Depuis le lancement de ce projet, 4 cours intensifs en oncologie pédiatrique ont été organisés au Maroc : cours intensifs pour les infirmiers en Mars 2011 ; cours intensif en oncologie pédiatrique en juillet 2012 ; cours intensif de chirurgie oncologique pédiatrique en Octobre 2013 ; formation pour les infirmiers éducateurs en mars 2014 : cela a permis la formation d'environ 120 soignants appartenant aux différentes unités pilotes du GFAOP.

L'année 2014 a connu également le démarrage au Maroc du diplôme inter-universitaire de cancérologie pédiatrique qui est un équivalent du DIUOP et qui est organisé par la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat en partenariat avec l'Université Paris-Sud. La promotion 2014-2015 comprend 26 candidats des différents pays de l'Afrique francophone. Le contenu pédagogique a été adapté aux besoins particuliers des unités pilotes.

3. En conclusion

Le développement de l'oncologie pédiatrique dans les pays à revenu moyen ou limité est un défi du xx^e siècle. Un des moyens pour atteindre cet objectif passe par le développement des compétences qui doit se faire en tenant compte des priorités de chaque équipe. Les succès obtenus l'ont été grâce à des partenariats entre des équipes de pays à RE et des équipes de pays à RML. La formation doit viser l'acquisition de compétences spécifiques mais également plus générales (communication, leadership...). Le GFAOP est depuis sa création un acteur actif pour relever ce défi.

Références

- [1] Ribeiro RC, Pui CH. Saving the children--improving childhood cancer treatment in developing countries. *N Engl J Med* 2005;352:2158-60.
- [2] Lemerle J. Traiter les cancers de l'enfant en Afrique. *Arch Pediatr*. 2003;10:2475-2495.
- [3] American Academy of Pediatrics. Standards for Pediatric Cancer Centers. *Pediatrics* 2014;134:410-4
- [4] Traoré F, Coze C, Atteby JJ, et al. Cyclophosphamide monotherapy in children with Burkitt lymphoma: a study from the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:70-6.
- [5] Gore L. Pediatric hematology-oncology fellowship training: new paradigms for the 21st century. *J Cancer Educ* 2001;16:126-8.
- [6] Quintana Y, Van Kirk Villalobos A, Li Z, et al. Cure4Kids for Kids: preliminary results on evaluating knowledge acquisition and knowledge retention. *Stud Health Technol Inform* 2012;172:120-8.
- [7] Qaddoumi I, Mansour A, Musharbash A, et al. Impact of telemedicine on pediatric neuro-oncology in a developing country: the Jordanian-Canadian experience. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:39-43.
- [8] Day SW, Garcia J, Antillon F, et al. A sustainable model for pediatric oncology nursing education in low-income countries. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:163-6.
- [9] Ayoub L, Fú L, Peña A, et al. Implementation of a data management program in a pediatric cancer unit in a low income country. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:23-7.
- [10] Frugé E, Mahoney DH, Poplack DG, et al. Leadership: « They never taught me this in medical school ». *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:304-8.

La guérison des lymphomes de Burkitt, de la France à l'Afrique

C. Patte^{a*}, F. Traore^b, M. El Kababri^c, C. Bouda^d, G. Leverger^e, M.-A. Raquin^a, M. Harif^f, pour la SFCE et le GFAOP

^aDépartement de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif, France

^bService de Pédiatrie, Hôpital Gabriel Touré, Bamako, Mali

^cHôpital d'Enfants, Hématologie et Oncologie Pédiatrique, Rabat, Maroc

^dUnité d'oncologie pédiatrique, CHU Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso

^eService Hématologie Oncologie Pédiatrique, AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France

^fCentre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, Marrakech, Maroc

Le lymphome de Burkitt (LB) est le lymphome le plus fréquent en pédiatrie. Sa fréquence varie selon les zones géographiques. Le taux d'« incidence standardisée » par million d'enfants < 15 ans est entre 1 et 5,5, avec une fréquence 10 fois supérieure en Afrique équatoriale (zone d'« endémie ») où le LB représente 30 % à 70 % des cancers de l'enfant.

Le LB est caractérisé par un taux de prolifération très élevé, des masses rapidement évolutives localement, régionalement et à distance, en particulier dans la moelle osseuse et le système nerveux central. Les localisations les plus fréquentes sont au niveau de l'abdomen et des régions ORL (anneau de Waldeyer et régions maxillo-faciales). Ce sont ces dernières, plus fréquentes chez les jeunes patients des zones d'« endémie », qui ont été décrites pour la première fois par D. Burkitt.

1. En France

D'excellents résultats thérapeutiques ont été obtenus à partir des années 80 par l'utilisation d'une chimiothérapie intensive, courte et adaptée au stade de la maladie. Les médicaments les plus importants sont le cyclophosphamide (CPM) donné de façon fractionnée, le méthotrexate (MTX) à haute dose (HD) et la cytarabine (Ara-C), notamment à HD dans les formes avancées. D'autres médicaments efficaces font partie des protocoles de polychimiothérapie utilisés dans le traitement du LB : l'adriamycine, la vincristine, l'étoposide, les corticostéroïdes. La prophylaxie des rechutes neuro-méningées repose sur le MTXHD et les injections intra-rachidiennes de MTX et d'Ara-C. Chez les patients atteints de leucémie B mature (LAL-B), à haut risque neuro-méningé, ou les patients ayant une atteinte neuro-méningée, l'Ara-C à HD est associée à des doses plus élevées de MTX.

Avec les protocoles LMB développés en France dans le cadre de la SFCE (Société Française des Cancers de l'Enfant) [1-5], les taux de survie à 5 ans atteignent maintenant 90 % tous stades confondus avec un traitement adapté aux facteurs de risque :

- les tumeurs très localisées et réséquées (10 % des cas) sont traitées par seulement 2 cures de chimiothérapie ;
- les formes avec atteinte neuro-méningée ou les LAL-B sont traitées par 4 cures intensives d'induction-consolidation, suivie de 2 à 4 cures d'entretien ;
- les autres cas (~2/3 des cas) ne reçoivent que 4 cures (3-4 mois de chimiothérapie).

La réponse tumorale après la semaine de préphase, combinant de petites doses de vincristine, CPM et corticostéroïdes, est un facteur pronostic important. En l'absence de réponse tumorale, le traitement est intensifié.

La dose-intensité pendant le premier mois de traitement est importante : dans l'étude FAB-LMB96, il a été démontré qu'un délai > 21 jours entre les 2 premières cures d'induction était associé à une réduction des chances de survie.

Ces protocoles de chimiothérapie sont associés à une morbidité immédiate importante avec une toxicité hématologique, infectieuse et muqueuse élevée au décours des premières cures de chimiothérapie. En revanche, la diminution de la durée de la chimiothérapie au cours des études LMB successives a permis de réduire les doses cumulatives de chimiothérapie dont les risques de toxicité à long terme sont actuellement très limités.

La question importante posée dans le cadre de l'essai randomisé « Inter-B-NHL Ritux 2010 » actuellement en cours en Europe et aux Etats-Unis est celle de la place du rituximab dans les lymphomes B de l'enfant et notamment chez les patients à plus haut risque d'échec (stades III avec taux de LDH élevé et IV, et LAL-B).

2. En Afrique

Dans les pays d'Afrique équatoriale dont les ressources sont plus limitées, le LB est très fréquent. Des études dans les années 1970 avaient montré de très bonnes réponses tumorales après

*Correspondance :
catherine.patte@gustaveroussy.fr

des mono-chimiothérapies telles que la vincristine et l'Ara-C, et même des guérisons après endoxan seul. Mais arrêtées pendant plus de 20 ans, elles n'ont repris que dans les années 2000, au Malawi avec P. Hesseling, en Afrique francophone avec le Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique (GFAOP) et en Afrique anglophone de l'Est avec I. Magrath et l'INTCR.

Dans le cadre du GFAOP, regroupant des « unités pilotes » (UP) du Maghreb et d'Afrique subsaharienne, 3 études successives ont été développées pour améliorer la taux de guérison des LB en Afrique.

La première étude (2000-2004) [6] a montré la possibilité d'utiliser un protocole LMB adapté (2 niveaux de doses selon les pays), avec un taux de guérison de 61 % pour l'ensemble des 306 patients inclus, dont 55 % et 75 % respectivement selon le niveau de doses. L'observation la plus importante a été l'augmentation du taux de guérison de 54 % à 73 % pendant les 3 années de l'étude parallèlement à la diminution du taux de morts toxiques de 27 % à 10 % due à une meilleure expérience des équipes et à l'amélioration des soins de support. Les études ont été différentes dans les UP d'Afrique subsaharienne et dans celles du Maghreb.

Pour les UP d'Afrique subsaharienne, dont le nombre a augmenté de 3 à 8, la deuxième étude (2004-2008) [7] a voulu reproduire les résultats d'une étude faite au Malawi indiquant que la moitié des enfants pouvait guérir avec un traitement ne comportant que de l'endoxan, médicament peu cher et facile à utiliser. Malheureusement ces résultats n'ont pas été reproduits, même avec un traitement de rattrapage prévu en cas de réponse insuffisante. Le taux de guérison des stades III qui représentent la majorité des cas n'était que de 30 % après endoxan seul et de 40 % après le traitement comportant le rattrapage. Suite à ces résultats considérés comme insuffisants par les médecins des UP et grâce à une expérience plus grande des équipes, en particulier concernant le maniement du MTX HD, la troisième étude est revenue à un protocole LMB adapté sans adriamycine. Les résultats sont en cours d'analyse, mais les premiers indiquent que la dose intensité pendant les 2 premiers mois est aussi un facteur pronostique en Afrique.

Dans les UP du Maghreb, où le développement de la cancérologie et l'utilisation des protocoles LMB sont plus anciens, les taux de guérison sont plus élevés. Néanmoins les équipes se sont renouvelées et ont dû (re)faire leur expérience avec les protocoles de traitement et optimiser les soins de support. C'est ainsi que dans la deuxième étude, les taux de guérison des stades III qui étaient de 63 % dans la période 2005-2008 sont montés à 80 % dans la période 2008-2014 alors que le protocole de chimiothérapie lui-même n'a pas été modifié.

3. Conclusion

Beaucoup d'obstacles restent à surmonter surtout en Afrique subsaharienne : le mauvais état général et nutritionnel de beaucoup d'enfants à l'arrivée, le problème des abandons de traitement, le coût financier pour les familles même si les médicaments sont donnés par le GFAOP, la « professionnalisation » des équipes. Mais les études menées par le GFAOP depuis 2000 ont montré que les enfants africains atteints d'un LB pouvaient être traités avec succès dans leur pays. La recherche clinique qui a permis d'évaluer les résultats au fur et à mesure des études prospectives, en montrant les progrès réalisés ainsi que les faiblesses à améliorer, a été un moteur puissant, en parallèle avec la formation des équipes et l'amélioration des soins de support.

Références

- [1] Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97:3370-9.
- [2] Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol* 2008;141:840-7.
- [3] Patte C, Aupérin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109:2773-80.
- [4] Cairo MS, Gerrard M, Sposto R et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007;109:2736-43.
- [5] Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al: Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol* 2012;30:387-93.
- [6] Harif M, Barsaoui S, Benchekroun S, et al. Treatment of B-cell lymphoma with LMB modified protocols in Africa – report of the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1138-42.
- [7] Traoré F, Coze C, Atteby JJ, et al. Cyclophosphamide monotherapy in children with Burkitt's lymphoma: a study from the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:70-6.

Le traitement du néphroblastome en Afrique

C. Moreira*, F.-B. Diagne-Akonde, N.-D. Diouf, S. Ndiaye

Unité d'oncologie pédiatrique, CHU de Dakar, Sénégal

La prise en charge des cancers de l'enfant s'organise de plus en plus en Afrique, même si elle n'est possible que dans quelques hôpitaux des grandes villes. Le néphroblastome, cancer du rein le plus fréquent chez l'enfant, a une incidence plus élevée chez le sujet noir [1]. Son pronostic est bon, plus de 80 % des enfants atteints peuvent guérir. Sa prise en charge constitue pour les équipes s'occupant de cancer chez l'enfant un excellent moyen d'organiser l'activité générale d'oncologie pédiatrique : elle nécessite une collaboration entre l'oncologue, le chirurgien, l'anatomopathologiste et le radiothérapeute et une qualité de soins optimale.

Les défis ne sont pas les mêmes d'une région du monde à une autre [2]. En Afrique, les populations sont pauvres ; dans les pays à bas revenus, 48 % de la population vit avec moins de 1,25 US dollar par jour (données de la Banque Mondiale concernant les indicateurs de développement de 2010). Les moyens diagnostiques et la disponibilité des drogues sont limités [3]. Les publications rapportent pour la plupart des séries biaisées par le nombre important de perdus de vue ; les diagnostics sont tardifs et les taux de survie globale bas. Au Kenya, dans une étude menée dans 4 grands hôpitaux [4], le taux de perdus de vue a été de 50 % et seuls 24,8 % des patients ont reçu un traitement complet ; la survie sans événement à 2 ans a été de 52 %. Dans le sud-est du Nigéria [5], le délai moyen de consultation a été de 4,7 mois ; 52,3 % des cas étaient des stades III et 31 %, des stades IV ; la survie globale à 5 ans a été de 40 %. Au Malawi [6], seule la moitié des cas attendus de néphroblastome arrive dans l'unité d'oncologie pédiatrique (UOP) ; le taux de survie globale est de 46 %. En Afrique du Sud, Rogers *et al* [7] ont rapporté une série de 63 patients pour lesquels le taux de survie sans événement a été de 59 % à 3 ans et la survie globale de 76 %. Cependant depuis une quinzaine d'année, avec le soutien de pays plus avancés, le développement de l'oncologie pédiatrique est amorcé en Afrique. La Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) a proposé pour les pays en développement des guides de prise en charge dont un pour le néphroblastome [8]. Le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) a été créé en 2000 par le Pr Jean Lemerle [9] avec pour objectif le développement de l'oncologie pédiatrique en Afrique. A sa création, le GFAOP était constitué de 8 UOP localisées, pour 5 d'entre-elles au Maghreb (Casablanca, Rabat, Oran, Tunis, Alger) et pour 3 en Afrique subsaharienne (Dakar, Tananarive, Yaoundé). Les premiers cancers pris en charge ont été le lymphome de Burkitt et

le néphroblastome. Les médecins africains et français ont établi les protocoles. Le GFAOP (www.gfaop.fr) a fourni les drogues anticancéreuses et une partie des médicaments nécessaires au traitement de soutien. Le GFAOP s'est aussi chargé d'organiser la formation des médecins et des paramédicaux des UOP. En 2005, la fondation Sanofi Espoir en collaboration avec l'UICC (*Union for International Cancer Control*), a mis en place le programme *My Child Matters*, venant ainsi renforcer l'action du GFAOP dans plusieurs de ses UOP. Ce programme a permis, entre autres, d'apporter un soutien psychologique, matériel et financier aux familles, d'aménager et de réhabiliter les locaux et de participer à la formation des professionnels de la santé.

Le protocole utilisé dans la prise en charge du néphroblastome a été celui de la SIOP 2001 adapté aux moyens disponibles dans les UOP subsahariennes. Une première étude de faisabilité a été menée du 1^{er} avril 2001 au 31 mars 2004 [10]. Elle a colligé 229 cas de tumeur du rein chez des enfants âgés de 6 mois à 15 ans. L'étude a porté sur 133 cas répondant aux critères d'inclusion. L'âge moyen était de 3 ans et le sex-ratio de 1.1. Le suivi a été en moyenne de 3 ans. Dix-neuf pour cent des patients ont été perdus de vue. Le stade chirurgical a été complété par l'étude anatomopathologique dans tous les cas. Dans 52 cas, une relecture des lames a été effectuée. Elle a confirmé le diagnostic dans 51 des cas. La tumeur était de stade I dans 35 % des cas, de stade II dans 22 % des cas, de stade III dans 23 % des cas et de stade IV dans 18 % des cas ; le stade n'a pu être précisé dans 2 % des cas. La survie globale à 5 ans a été de 71,6 % ; elle a été de 58 % dans les UOP subsahariennes et de 84 % dans celles du Maghreb. Une deuxième étude menée du 1^{er} avril 2005 au 31 mars 2013 a eu pour objectif d'analyser les résultats obtenus dans un plus grand nombre d'UOP d'Afrique subsaharienne ; elle a concerné 8 UOP (Abidjan, Bamako, Dakar, Lomé, Lubumbashi, Antananarivo, Ouagadougou et Yaoundé). Le protocole de l'étude a été le même. Durant cette période, 313 cas de tumeurs du rein ont été enregistrés. Cent soixante-neuf cas répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Les parents ont été informés du diagnostic et ont accepté le programme de prise en charge proposé. Dans certaines UOP un soutien psychologique a été organisé pour les familles, les enfants et le personnel soignant. Le protocole comprenait une chimiothérapie préopératoire de 4 semaines avec 4 cures de vincristine à la dose de 1,5 mg/m² et 2 cures d'actinomycine D à la dose de 45 µg/kg. Elle a été de 6 semaines pour les formes métastatiques ; la doxorubicine à la dose de 50 mg/m² est ajoutée à la chimiothérapie. Une néphrectomie totale élargie est programmée au 27^e jour. La chimiothérapie postopératoire comporte pour les stades I, 4 cures réparties en

*Correspondance :
cmoreira@orange.sn

4 semaines et faisant intervenir 2 drogues (Vincristine et Actinomycine D). Pour les stades II, III et IV, 20 cures de chimiothérapie associant 3 drogues (vincristine, actinomycine D et doxorubicine) étaient réparties sur 27 semaines. Les données épidémiologiques et cliniques ont confirmé celles de la première étude et sont en accord avec les données de la littérature internationale. Pour 153 des patients le stade chirurgical a été documenté et dans 105 cas le stade anatomopathologique a été précisé. Dans 27 % des cas le stade a été discordant ; le stade retenu a été le stade anatomopathologique. Trente et un pour cent des tumeurs étaient de stade I, 38 % de stade II, 24 % de stade III et 7 % de stade IV. La radiothérapie n'a été disponible dans aucune des unités ; elle était indiquée dans 64 cas. Le taux de perdus de vue (22,5 %) a été plus important. La survie globale à 3 ans a été de 73 % et la survie sans événement de 55 % tous stades confondus. Pour les stades métastatiques, la survie globale a été de 40 % et la survie sans événement de 30 %. Cette seconde étude du GFAOP n'a concerné que des UOP d'Afrique subsaharienne ; l'absence de radiothérapie a été un handicap majeur. Le nombre d'enfants atteints d'un cancer et ayant accès à des soins spécifiques est très bas. Le pourcentage de perdus de vue ne s'est pas amélioré. Les politiques de santé publique des pays d'Afrique subsaharienne sont toujours orientées vers les priorités que sont les maladies transmissibles, la malnutrition et la mortalité en néonatalogie et chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Les maladies non transmissibles sont des priorités de santé publique supplémentaires. Les pouvoirs publics, la communauté internationale, les sociétés savantes, les sociétés civiles et le corps médical se mobilisent.

Références

- [1] Axt J, Murphy AJ, Seeley EH, et al. Race disparities in Wilms tumor incidence and biology. *J Surg Res* 2011;170:112-9.
- [2] Harif M, Traoré F, Hessissen L, et al. Challenges for paediatric oncology in Africa. *Lancet Oncol* 2013;14:279-81.
- [3] Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, et al. Improving cancer care for children and young people. *www.thelancet.com/oncology*. Published online 2013 : [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70008-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70008-1)
- [4] Axt J, Abdallah F, Axt M, et al. Wilms tumor survival in Kenya. *J Pediatr Surg* 2013;48:1254-62.
- [5] Ekenze O, Agugua-Obianyo NE, Odetunde OA. The challenge of nephroblastoma in a developing country. *Ann Oncol* 2006;17:1598-600.
- [6] Israels T, Borgstein E, Pidini D, et al. Management of children with a Wilms tumor in Malawi, sub-Saharan Africa. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:606-10.
- [7] Rogers T, Bowley DM, Poole J et al. Experience and outcomes of nephroblastoma in Johannesburg, 1998 – 2003. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17:41-4.
- [8] Israels T, Moreira C, Scanlan T. SIOP PODC: Clinical guidelines for the management of children with Wilms tumour in a low income setting. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:5-11.
- [9] Lemerle J, Togo B, Couitchère L. Cancers de l'enfant et sous-développement : l'exemple de l'Afrique. *Oncologie* 2006;8:593-6.
- [10] Moreira C, Nacheff MN, Ziamati S, et al, Treatment of nephroblastoma in Africa: results of the first French African pediatric oncology group (GFAOP) study. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:37-42.

Résistance des germes communautaires : alertes et bonnes nouvelles

S. Bonacorsi

Service de Microbiologie, CNR associé *Escherichia coli*, AP-HP, Hôpital Robert-Debré,
48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

Le 18 novembre 2014, l'Agence nationale de sécurité du médicament et l'Institut de veille sanitaire ont conjointement présenté un bilan sur la consommation des antibiotiques et sur la résistance aux antibiotiques en France (www.invs.sante.fr). Ce rapport concluait à « la nécessité d'une mobilisation déterminée et durable » traduisant un bilan mitigé, certains indicateurs restant préoccupants, tandis que d'autres sont encourageants. En effet, depuis la mise en place du plan antibiotique au début des années 2000, la consommation des antibiotiques en ville a dans un premier temps diminué puis s'est stabilisée entre les années 2005 et 2010. Dès lors et de façon inquiétante, cette consommation n'a cessé d'augmenter passant de 28,2 à 30,1 DDJ/1000H/J. En 2013 la France était encore le 4^e pays européen consommateur d'antibiotiques (données ESAC-Net). Toutefois sur le plan qualitatif les prescriptions ont évolué selon les classes d'antibiotiques avec une augmentation de près de 30 % de l'amoxicilline avec ou sans acide clavulanique, mais une diminution dans une même proportion des autres β -lactamines, des macrolides et du cotrimoxazole. Comment l'évolution de cette consommation des antibiotiques se traduit-elle en matière de résistances bactériennes ? Selon les germes auxquels on s'intéresse, il apparaît clairement certains signes d'alerte ou au contraire de bonnes nouvelles.

Parmi les bonnes nouvelles on compte l'évolution de la résistance de *S. pneumoniae*. Le taux de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux β -lactamines isolé du nasopharynx d'enfant ayant une otite moyenne aiguë est en constante diminution depuis des années. Cette baisse s'est accélérée suite à l'introduction du Prevenar13, qui comprend des sérotypes caractérisés par une forte proportion de souches non sensibles aux β -lactamines comme le sérotype 19A. A la fin de l'année 2013, près de 35 % de souches de *S. pneumoniae* étaient de sensibilité intermédiaire alors que ce taux était proche de 50 % avant 2010, année de l'introduction du Prevenar13. De même, la résistance à l'érythromycine durant cette période a chuté de 50 %. Le rôle majeur du Prevenar13 sur cette évolution est souligné par la stabilité du taux de résistance aux aminopénicillines de *H. influenzae* depuis 2010 qui est de 20 %, constitué pour moitié de souches productrices de β -lactamase (données du groupe ACTIV et du CNR pneumocoque, à paraître). Enfin l'excellente nouvelle est constituée par la disparition des

souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux céphalosporines de 3^e génération dans les méningites depuis 2012 selon les données du CNR. Cette évolution a conduit le GPIP à simplifier en 2014 l'antibiothérapie probabiliste des méningites consistant en l'administration de céfotaxime seul à la dose de 300 mg/kg/j. Toutefois la vigilance doit rester de rigueur et l'émergence de sérotypes de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux β -lactamines est une éventualité à envisager. Ainsi l'observation récente d'une augmentation des souches de *S. pneumoniae* de portage nasopharyngé de sérotypes 15B/C et 11A, avec pour ce dernier un tiers de souches résistantes à la pénicilline devra faire l'objet d'une attention particulière.

Depuis plus de 10 ans le taux de *S. aureus* résistant à la métilcilline (SARM) isolé d'infections invasives en France ne cesse de décroître à l'hôpital, passant de 29 % en 2003 à 17 % en 2013 (Réseau EARS-Net France). Cependant parallèlement à cette embellie est survenue l'émergence de clones de SARM responsables d'infections communautaires. Le SARM communautaire fait maintenant jeu égal avec le SARM hospitalier. Durant ces 10 dernières années à l'hôpital Robert Debré, sur 156 souches de *S. aureus* isolées de bactériémies et d'infections ostéo-articulaires communautaires, 8,33 % étaient des SARM. Il est troublant de noter que, durant cette même période, sur 120 souches responsables de bactériémies nosocomiales et d'infections sur prothèses orthopédiques, 8,33 % de SARM étaient également observés ! Vingt et un pourcent des souches communautaires étaient résistantes à l'érythromycine et moins de 2 % à la clindamycine. Le taux de SARM communautaire est donc dangereusement proche du seuil fatidique de 10 %, susceptible de modifier l'antibiothérapie probabiliste des infections invasives à *S. aureus*. Il est intéressant de noter par ailleurs que l'étude du portage de *S. aureus* chez les jeunes enfants ne retrouve pas de tels taux de SARM. En 2014 sur 89 souches de portage communautaire seulement 2,2 % étaient des SARM et 27 % étaient résistantes à l'érythromycine (données du Groupe ACTIV). Ceci souligne la virulence potentiellement accrue des souches de SARM dont l'émergence des clones producteurs de Leucocidine de Pantone-Valentine est le reflet.

L'évolution de la résistance aux céphalosporines de 3^e génération (RC3G) des entérobactéries constitue une préoccupation majeure. Malgré la mise en place de moyens de prévention au sein des hôpitaux, le taux RC3G des *Klebsiella* et *E. coli* responsables d'infections invasives n'a cessé de croître, atteignant 28 % et 9,5 % respectivement en 2013. Cette résistance est liée dans

plus de trois-quarts des cas à la présence d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE). Cette résistance a rapidement essaimé en milieu communautaire et le portage d'entérobactéries productrices de BLSE chez l'enfant fait l'objet d'une surveillance chaque hiver depuis 2010 par le groupe ACTIV et le GPIIP. Après avoir atteint un pic en 2011, la prévalence du portage des entérobactéries BSLE a semblé amorcer une décroissance pour passer de 9,49 à 6,85 % en 2013. Cependant la prévalence cet hiver est repartie à la hausse avec une première estimation à 10 %. Ce taux de portage est massivement lié à l'espèce *E. coli* (>90%). La caractérisation génétique de ces souches a permis de montrer que près d'un tiers d'entre elles appartiennent à un clone particulier dit ST131 qui possède une grande aptitude à coloniser le tube digestif. Par ailleurs ces souches de *E. coli* BLSE, heureusement, sont dépourvues des facteurs de pathogénicité impliqués dans la virulence des *E. coli* responsables de pyélonéphrites. Ainsi moins de 5 % de ces souches possèdent l'adhésine PapGII qui est un facteur essentiel impliqué dans les infections urinaires hautes. Cette « antinomie » relative entre BSLE et uropathogénicité peut expliquer pour partie la modeste part qu'occupent les *E. coli* BSLE dans les infections urinaires communautaires de l'enfant sans anomalie des voies urinaires. Ainsi en 2012 à l'hôpital Robert Debré sur 358 pyélonéphrites, 16 étaient dues à des *E. coli* BLSE (4,5 %), mais 13 de ces patients présentaient une uropathie. L'essaimage des *E. coli* BLSE dans la communauté n'est pas sans conséquence sur le risque encouru dans le cadre des infections

néonatales précoces. À l'hôpital Robert Debré, en 2014, 3,3% des *E. coli* isolés des prélèvements périphériques de nouveau-nés présentaient une BLSE. Le CNR associé *E. coli* a enregistré cette année la première méningite néonatale précoce à *E. coli* BLSE.

En conclusion, le bilan des résistances des germes communautaires reste mitigé. Si l'évolution de la résistance du pneumocoque est un élément de satisfaction, l'émergence de nouveaux clones de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est possible. Le SARM communautaire n'a pas connu une expansion similaire à celle rencontrée dans certains pays comme celle du clone USA300 aux Etats-Unis. Cependant les premières descriptions récentes en France d'épidémies liées à ce clone n'est pas de bonne augure. Enfin la persistance des *E. coli* BLSE en portage digestif communautaire malgré la baisse de la consommation des C3G est la plus grande source d'inquiétude. Ces *E. coli* BLSE présentent pour l'instant une faible pathogénicité. Toutefois l'acquisition d'une BLSE par un clone de *E. coli* uropathogène est tout à fait envisageable et serait susceptible de modifier considérablement la prise en charge des infections urinaires chez l'enfant.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Antibiothérapie de première intention des infections urinaires : évolution ou révolution?

R. Cohen

GPIP, 27 Rue Inkermann, 94100 Saint Maur
Unité court séjour, petits nourrissons, service de néonatalogie, CHI de Créteil, 40, av. de Verdun,
94010 Créteil, France et UPEC, Université Paris XII, France

La prise en charge des infections urinaires (IU) de l'enfant est à un tournant, tant en ce qui concerne les méthodes diagnostiques à utiliser, que la nécessité ou non de dépister un reflux vésico-urétéral et la remise en question de l'intérêt de l'antibioprophylaxie. Cette évolution survient dans un contexte d'émergence de souches de *E. coli* multi résistantes communautaires. De plus, la situation est compliquée par le fait que nombre des molécules proposées chez l'adulte (quinolones, fosfomycine, nitrofuradoïne, mécilinam...) sont contre-indiquées chez l'enfant ou n'ont pas d'AMM ou de galénique pédiatrique. Le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) en association avec la Société de pathologie infectieuse de langue française a émis des recommandations sur la prise en charge des infections urinaires de l'enfant. Les principaux axes de ces recommandations, qui seront publiés dans le numéro de juin des Archives de Pédiatrie, sont les suivants.

- Le dépistage des infections urinaires (IU) passe par le recours aux bandelettes urinaires dès l'âge de 1 mois, qui doit être plus fréquent.
- La confirmation de l'IU par l'examen cyto-bactériologique des urines doit, à chaque fois que nécessaire, privilégier d'autres modes de prélèvement que la poche à urines : prélèvement au jet, cathétérisme urétral, voire ponction sus pubienne.
- Le pourcentage de souches de *E. coli* producteur de bêta-lactamases à spectre étendu isolées dans les infections

urinaires de l'enfant inférieur à 10 % ne justifie pas de bouleverser les recommandations de 2007. Une augmentation de l'utilisation des carbapénèmes en première intention représente un danger écologique majeur et expose au risque d'infections intraitables.

- Pour les infections urinaires fébriles, le GPIP recommande de récupérer le plus rapidement possible le résultat de l'antibiogramme, pour adapter au plus tôt le traitement à une éventuelle souche résistante. Les choix antibiotiques sont résumés dans le tableau I. Le relais oral des traitements parentéraux est guidé par les tests de sensibilité *in vitro*, en essayant d'épargner l'usage de céphalosporines orales pour limiter la sélection de résistances bactériennes.
- Sauf situation particulière, il n'y a pas lieu de prescrire une cystographie rétrograde ou une antibioprofylaxie après une première pyélonéphrite.
- Pour les cystites, le groupe d'experts recommande d'une part la réalisation systématique de l'ECBU et la prescription initiale, avant les résultats de l'ECBU, d'un des 3 antibiotiques suivant par voie orale : amoxicilline-acide clavulanique, cotrimoxale, céfixime. La durée totale du traitement antibiotique est de 5 jours avec adaptation du traitement en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.

(tableau page suivante).

Tableau I
Options thérapeutiques dans les infections urinaires de l'enfant

Situation clinique	Antibiotiques préférés (traitement initial)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
Infection urinaire fébrile (pyélonéphrite)	Patients hospitalisés Céfotaxime 100 mg/kg/j IV en 3 injections / j		– Le traitement initial est prescrit pour une durée de 2 à 4 j qui correspond généralement à l'obtention de l'apyrexie et des résultats de l'antibiogramme (ATBG). La durée totale du traitement est de 10 jours.
Cible essentielle du traitement antibiotique <i>Escherichia coli</i>	ou Ceftriaxone 50mg/kg/j IV ou IM max. 2 g/j +		– Du fait de l'émergence des souches BLSE récupérer l'ATBG le plus rapidement possible.
Autres étiologies bactériennes – Entérocoque – <i>Proteus</i> – <i>Klebsielles</i> – <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Amikacine si forme mal tolérée 20 mg/kg en 1 IVL (30') max. 1 g/j Patients ambulatoires Amikacine seule 20 mg/kg en 1 IVL (30') max. 1 g/j ou Ceftriaxone seule 50mg/kg/j IV ou IM max. 2 g/j ou Céfixime PO 8 mg/kg/j en 2 prises max. 400mg/j Attention si CG+ au direct ECBU : Amoxiciline 100mg/kg en 3 IVL + Gentamicine 5 mg/kg /j en 1 IVL (30')		– Pour le relais après les résultats de l'ATBG, privilégier dans l'ordre et selon la sensibilité : 1 – Cotrimoxazole (> 1 mois) 30mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 2 prises, 2 – Céfixime 8 mg/kg/j en 2 prises, 3 – Ciprofloxacine 30 mg/kg/j en 2 prises (si sensible à l'acide nalidixique). L'amoxicilline peut être envisagée notamment en cas d'infection à entérocoque ou <i>Protéus</i> sensible. – L'hospitalisation est la règle pour les moins de 2 à 3 mois et pour les formes sévères (uropathie, malformation, syndrome septique). – Avant 1 mois, privilégier céfotaxime. – Du fait d'un pourcentage de sensibilité un peu plus élevé que les C3G injectables et de performances pharmacocinétiques-pharmacodynamiques modestes, le traitement initial par le céfixime doit être réservé aux patients à bas risque de cicatrice rénale : * plus de 3 mois, * pas d'uropathie sous jacente connue, * absence de sepsis, * PCT basse, * possibilité de traitement oral bien pris.
Cystites	Avant antibiogramme (ATBG) Amox/Ac. Clav 80mg/kg PO en 3 prises pendant 5 jours max. 3g /j Évolution :	Cotrimoxazole 30mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 2 prises max. 1,6 g/j ou Céfixime 8 mg/kg/j en 2 prises max. 400mg/j Durée totale du traitement 5 j	Remarques Si l'ATBG rend : – Amoxicilline S préférer Amoxicilline – Souche Amoxicilline R et Cotrimoxazole S préférer cotrimoxazole – Souche Amoxicilline R, Cotrimoxazole R, Cefixime S Cefixime en 2 prises par jour, durée totale du traitement 5 j <i>Staphylococcus saprophyticus est naturellement résistant à la fosfomycine</i>
Cible essentielle du traitement antibiotique <i>Escherichia coli</i>	– Favorable = ne pas modifier l'AB quel que soit le résultat de l'ATBG – Défavorable = modifier l'AB en tenant compte de l'ATBG (cf. Colonne remarques) – Si jeune fille réglée Fosfomycine 1 sachet de 3 g en 1 prise unique		

Dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères : présentation de l'étude DEPISTREC

C. Thomas^{a*}, S. Mirallié^b, M. Audrain^c, C. Dert^d pour le groupe DEPISTREC^e

^aService d'Hématologie et d'Immunologie pédiatrique, Hôpital Mère-Enfants, CHU de Nantes, France

^bLaboratoire de dépistage ANDEMEGEN, 38 Bd J Monnet, 44093 Nantes cedex 1, France

^cLaboratoire d'immunologie, CHU de Nantes, France

^dDirection de la recherche, cellule Innovation, CHU de Nantes, France

^eGroupe de travail constitué de M. Audrain, I. Durand-Zaleski, A. Fischer, N. Mahlaoui, S. Mirallie, M. Roussey, V. Sebillé, C. Thomas

Le Déficit Immunitaire Combiné Sévère (DICS) est une maladie génétique caractérisée par un déficit profond de l'immunité adaptative marqué par l'absence de lymphocytes T. Les enfants atteints sont asymptomatiques à la naissance mais décèdent d'infections dans la première année de vie s'ils ne sont pas diagnostiqués et pris en charge, et sont très vulnérables aux infections secondaires liées à l'injection de vaccins vivants. La greffe de cellules souches hématopoïétiques ou la thérapie génique permet de remplacer le système immunitaire défaillant et de guérir ces enfants [1].

Des données publiées dans la littérature montrent que la survie des enfants porteurs de DICS et diagnostiqués avant l'âge de 3 mois est nettement supérieure à la survie des enfants diagnostiqués plus tardivement. Le diagnostic précoce du DICS permettrait une prise en charge rapide des nouveau-nés porteurs de la maladie, avant la survenue de complications infectieuses sévères, et permettrait d'améliorer la survie et la qualité de vie, et de diminuer les effets secondaires et le coût des traitements. Les premiers dépistages néonataux ont officiellement débuté en France en 1972 par le dépistage de la phénylcétonurie, utilisant un prélèvement de sang séché sur papier buvard. Par la suite, ce dépistage a été étendu à 4 autres maladies : hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales, drépanocytose et mucoviscidose.

Le DICS remplit les critères pour un dépistage néonatal, selon les critères de Wilson et Jungner [2]. En effet :

- il est asymptomatique à la naissance ;
- il est fatal avant l'âge de 1 an en l'absence de traitement ;
- un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée ;
- la survie est meilleure si le traitement est effectué avant 3,5 mois (96 % de survie, contre 66 % si le traitement est effectué après 3,5 mois) [3] ;
- le test utilisé (2 gouttes de sang supplémentaires sur le carton de « Guthrie ») semble acceptable par la population.

On estime en France que l'incidence de la maladie est entre 1/50 000 et 1/100 000 naissances, soit 10 à 20 nouveaux cas par an. Moins de 10 % ont une histoire familiale connue et peuvent donc bénéficier d'un diagnostic précoce du fait des antécédents familiaux. C'est dans cette population d'enfants diagnostiqués très précocement du fait de cas dans la famille qu'une équipe anglaise a montré une survie globale nettement supérieure à celle du groupe des enfants diagnostiqués plus tardivement [4]. Par ailleurs un diagnostic précoce permettrait non seulement d'éviter des infections précoces très sévères, mais aussi des effets secondaires de vaccins vivants administrés précocement (rotavirus, varicelle, ROR et parfois le BCG).

La question posée au vu de ces données est la faisabilité d'un dépistage néonatal généralisé des DICS. Une analyse biologique, appelée quantification des TRECS (*T-cell receptor excision circles*) est possible à partir des cartons de « Guthrie » déjà prélevés chez tous les nouveau-nés pour les autres dépistages. Cette méthode est très sensible et très spécifique.

Le projet que nous proposons a pour but d'étudier la faisabilité du dépistage néonatal généralisé en France, et son utilité clinique et médico-économique en proposant ce dépistage à 200 000 nouveau-nés sur l'ensemble du territoire sur 2 ans, soit 1 nouveau-né sur 8. L'effectif calculé est basé sur l'hypothèse d'une incidence de 1/70 000 naissances, pour avoir une probabilité d'au moins 95 % de dépister au moins un DICS (loi de Poisson). Le protocole sera adossé au dépistage néonatal existant déjà pour 5 maladies sous l'égide de l'AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant) et des associations régionales (AR) de dépistage. Aujourd'hui, tous les nouveau-nés sont inclus dans ce dépistage le plus souvent au moment de leur séjour à la maternité. Quelques gouttes de sang sont prélevées à 72 heures de vie et déposées sur un buvard (carton de dépistage), avec les coordonnées de l'enfant et de la maternité. Ce buvard est envoyé ensuite à une association régionale (AR) de dépistage qui fait les analyses. Le territoire français est ainsi maillé de plus d'une vingtaine d'AR responsables du dépistage en région sous l'égide de l'AFDPHE. En pratique pour notre étude, le dépôt de 2 gouttes supplémentaires de sang sur un deuxième papier

*Correspondance :
caroline.thomas@chu-nantes.fr

buvard au moment du dépistage actuel (72 heures de vie) suffit pour l'étude, sous réserve de l'information et du consentement d'un des 2 parents. L'analyse des TRECs sera réalisée dans 2 laboratoires à Nantes et à Lyon.

L'évolution des patients diagnostiqués dans le cadre du dépistage (groupe dépistage), sera comparée à l'évolution des patients diagnostiqués DICS hors dépistage (groupe contrôle).

En conclusion, les premières études sur le dépistage néonatal généralisé des DICS montrent que la quantification des TRECs est une méthode sensible et spécifique pour dépister les lymphopénies T sévères qui seront ensuite explorées par l'étude des sous-populations lymphocytaires, puis, si le déficit est avéré, par une étude génétique. Elles suggèrent un ratio coût-efficacité en faveur du dépistage. On sait par ailleurs que la survie et la qualité de vie sont améliorées par une prise en charge précoce.

Il n'y a pas eu à ce jour d'analyse coût-efficacité sur le dépistage néonatal des DICS, publiée sur le sujet hors modélisation. Notre programme est le premier à réaliser une telle étude.

Un financement DGOS dans le cadre des PRME (projet de recherche médico-économique) a été obtenu pour le protocole DEPISTREC en décembre 2013. Le promoteur de cette étude est le CHU de Nantes. Les 200 000 enfants à inclure sur une durée de 2 ans se répartissent dans 50 maternités sur le territoire métropolitain. Les premières inclusions ont débuté en janvier 2015.

Il s'agit d'une étude attendue par toutes les associations de patients françaises, européennes et internationales (IRIS (*Immunodéficience primitive Recherche Information Soutien*), IPOPI (*International Patient Organisation for Primary Immunodeficien-*

cies), JMF (*Jeffrey model Fondation*) ainsi que par la DGOS (Direction générale des offres de soins) et la HAS (Haute Autorité de Santé). Cette étude permettra à la HAS d'émettre en son temps des recommandations sur le dépistage généralisé de la maladie.

Ce travail est financé par le ministère de la Santé français (PRME 2013 n°IDRCB : 2014-A00224-43).

Remerciement

Les auteurs remercient l'ensemble des investigateurs participant à cette étude : sages-femmes, pédiatres de maternité, pédiatres immunologistes, biologistes des centres de dépistage.

Références

- [1] Buckley RH, Schiff SE, Schiff R, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-16.
- [2] Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. WHO Chronicle, Geneva: World Health Organization 1968;22(HS2):473. Public Health papers N° 34.
- [3] Puck J. Neonatal screening for severe combined immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 522-7.
- [4] Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011;117:3243-6.

Dépistage des cardiopathies congénitales graves par oxymétrie de pouls en maternité chez des nouveau-nés asymptomatiques

V. Gournay

Cardiologie Pédiatrique, CHU de Nantes, 44093 Nantes Cedex, France

1. Contexte

La détection précoce des cardiopathies congénitales graves (CCG) à risque de décompensation brutale en période néonatale est un enjeu clinique majeur. En effet, la prise en charge tardive d'un enfant en défaillance multiviscérale aggrave le pronostic de la cardiopathie [1]. Or, malgré un examen clinique systématique et des échographies de dépistage anténatal, certaines cardiopathies peuvent être méconnues lors de la sortie de la maternité [1,2]. Dans la mesure où la plupart de ces cardiopathies entraînent un certain degré d'hypoxémie, l'intérêt de l'utilisation de l'oxymétrie de pouls comme outil de dépistage de cardiopathie sévère chez un nouveau-né asymptomatique a été étudié depuis une dizaine d'années [3].

2. Données de la littérature

Plusieurs grandes études européennes [4-7] ont récemment démontré que l'oxymétrie de pouls, couplée aux techniques de dépistage existantes peut augmenter le taux de détection des CCG à plus de 90 % [5]. L'oxymétrie de pouls est simple, rapide, indolore, bien acceptée par les parents et le personnel soignant, et n'entraîne pas d'anxiété parentale même en cas de faux positif [3]. La plupart des données de la littérature suggère un rapport coût-efficacité favorable de cette technique [1,5]. Aujourd'hui, plus de 325 000 nouveau-nés ont ainsi été inclus dans des essais cliniques dans des pays où le taux de dépistage anténatal variait de 2,5 à 60 % ! L'analyse de l'ensemble des résultats permet de conclure que l'oxymétrie de pouls est un test extrêmement spécifique (spécificité 99,9 %, IC 95 % 99,7-99,9), raisonnablement sensible (sensibilité 76,5 %, IC 95 % 67,7-83,5), qui remplit donc les critères pour un dépistage de masse [8]. Dans les pays où le taux de dépistage est élevé (60 % en Allemagne), l'oxymétrie de pouls a permis d'augmenter le taux de dépistage précoce des CCG à 95 % lorsqu'elle est combinée au dépistage anténatal et à l'examen clinique de maternité, contre 80 % si ces 2 techniques sont utilisées seules.

3. L'oxymétrie de pouls devrait-elle être pratiquée en routine chez tous les nouveau-nés ?

La pratique du dépistage par oxymétrie de pouls a été adoptée, non seulement à l'échelon institutionnel, mais comme une politique nationale par certains pays. Ainsi, aux États-Unis, les conclusions d'une analyse exhaustive par le *CCHD Work Group*, ont conduit l'*American Academy of Pediatrics* à recommander en 2011 l'utilisation systématique de l'oxymètre de pouls en maternité [9]. Par ailleurs, l'expérience de l'utilisation de ce test de dépistage en routine, rapportée par de nombreuses institutions (Royaume-Uni, Australie), a permis de vérifier que sa faisabilité et son efficacité en vie réelle sont semblables à celles des essais pilotes.

4. Faux négatifs

Le dépistage par oxymétrie n'est pas parfait. En effet, avec une sensibilité d'environ 75 % pour les CCG [8], il est clair qu'un quart des nouveau-nés ne seront pas dépistés. Néanmoins, combiné avec les autres tests de dépistage, ce test permet de repérer la grande majorité des CCG. Les cardiopathies les plus souvent méconnues avec l'oxymétrie de pouls sont les cardiopathies obstructives de la voie gauche (coarctation de l'aorte, interruption de l'arche aortique) [5], dont le taux de dépistage par l'échographie anténatale et l'examen clinique de routine est également assez faible. Le personnel soignant doit être conscient de ces limitations afin d'en informer les parents.

5. Faux positifs

Seul un tiers des nouveau-nés ayant un test positif, mais n'ayant pas de CCG, méritent réellement le nom de « faux positifs ». En effet, les deux tiers restants ont en fait soit une cardiopathie malformative moins sévère nécessitant toutefois une prise en charge, soit une cause extra-cardiaque d'hypoxémie (hypertension pulmonaire néonatale, pathologie pulmonaire, infection) requérant l'attention des néonatalogistes.

6. Variabilité des résultats selon le type de cardiopathie

La sensibilité du dépistage est variable selon la cardiopathie. De façon attendue, la sensibilité de l'oxymétrie de pouls utilisée seule est très bonne (> 80%) pour les cardiopathies cyanogènes, telles que la transposition des gros vaisseaux et le retour veineux pulmonaire anormal total. En revanche, elle diminue de moitié (environ 40%) lorsqu'elle est utilisée seule pour détecter les cardiopathies obstructives du cœur gauche, ce qui est à peu près similaire à la sensibilité de l'examen clinique de maternité. Lorsque les 2 techniques de dépistage sont combinées (oxymétrie et examen clinique), le gain de sensibilité (60 à 80%) de dépistage est significatif.

7. Comment pratiquer le dépistage ?

Les modalités de dépistage sont relativement variables d'une étude à l'autre [3,8]. Beaucoup de questions restent non résolues, telles que le moment optimal de dépistage, le ou les sites de mesure de la saturation, et l'impact du dépistage sur l'activité clinique et les actes d'échocardiographie, notamment si le taux de faux positif est élevé [8].

Les principales variations portent sur le moment où le test est pratiqué, et sur le site de mesure de la saturation : uniquement post-ductale, ou pré- et post-ductale. Le taux de faux positif est beaucoup plus bas lorsque le test est pratiqué après 24 h de vie [8]. Concernant le site de mesure, bien qu'une méta-analyse n'ait pas démontré de différence significative de sensibilité entre une simple mesure post-ductale et une double mesure pré- et post-ductale [8], une étude mesurant les saturations pré- et post-ductales a permis de dépister plusieurs cas de CCG qui auraient été méconnues avec une simple mesure post-ductale [5].

8. Obstacles à la mise en place

Les raisons les plus fréquemment invoquées par les équipes de maternité hésitant à mettre en place cette technique de dépistage sont les contraintes de coût, de disponibilité en matériel et en personnel correctement formé, le risque de faux positifs et la difficulté potentielle à obtenir une échocardiographie à toute heure en cas de test positif. Les expériences rapportées par les centres ayant mis en place ce dépistage en routine apportent des réponses à un grand nombre de ces interrogations.

9. Conclusions

Il y a peu d'arguments contre l'utilisation de l'oxymétrie de pouls en routine. Selon la formule d'un éditorial récent du Lancet [10], la question n'est pas « pourquoi faut-il introduire le dépistage par oxymètre de pouls ? » mais plutôt « ...pourquoi ne pas diffuser plus largement cette technique de dépistage ? ». La plupart des pédiatres sont d'accord avec le principe qu'aucun nouveau-né ne devrait avoir d'hypoxémie inexplicite persistant au-delà de 24 heures de vie. La mise en place d'un dépistage de l'hypoxémie en routine, rapide et facile, permettrait la détection précoce des CCG.

Références

- [1] Ewer AK, Furmston AT, Middleton LJ, et al. Pulse oxymetry as a screening test for congenital heart defects in newborn infants: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2012;16:1-184.
- [2] Acharya G, Sitras V, Maltau JM, et al. Major congenital heart disease in Northern Norway : shortcomings of pre- and postnatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1124-9.
- [3] 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 Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F176-80.
- [4] Meberg A, Brugmann-Pieper S, Due R Jr, et al. First day of life pulse oxymetry screening to detect congenital heart defects. *J Pediatr* 2008;152:761-5.
- [5] de-Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, et al. Impact of pulse oxymetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns. *BMJ* 2009;338:a3037.
- [6] Riede FT, Worner C, Dähnert I, et al. Effectiveness of neonatal pulse oxymetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine : results from a prospective multicenter study. *Eur J Pediatr* 2010;169:975-81.
- [7] Turska-Kmieć A, Borszewska-Kornacka MK, Błaż W, et al. Early screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborns in Mazovia province: experience of the POLKARD pulse oxymetry programme 2006-2008 in Poland. *Kardiol Pol* 2012;70:370-6.
- [8] Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, et al. Pulse oxymetry screening for critical congenital heart defects (CCHD) in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2459-64.
- [9] Kemper AR, Mahle WT, Martin GR, et al. Strategies for implementing screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011;128:e1259-67.
- [10] Editorial [no authors listed]. A new milestone in the history of congenital heart disease. *Lancet* 2012;379:2401.

Maladies métaboliques : quels dépistages ?

F. Labarthe^{a*}, M. Tardieu^a, D. Cheillan^b

^aMédecine Pédiatrique et Inserm U1069, Hôpital Clocheville, CHRU de Tours, 49 Bd Béranger, 37044 Tours cedex 1 et Université François Rabelais, Tours, France

^bMaladies Métaboliques et Dépistage Néonatal et Inserm U1060, Hospices Civils de Lyon, France

Le dépistage néonatal (DN) systématique consiste à repérer les nouveau-nés à risque de développer une maladie dans l'ensemble de la population en l'absence de tout risque individuel identifié. Il est basé sur les critères OMS de Wilson et Jungner publiés en 1968 [1], mais doit pouvoir s'adapter aux progrès médicaux et technologiques ainsi qu'aux demandes de la population. Le nombre de maladies dépistées varie selon les pays, de seulement 2 au Royaume Uni à plus de 50 dans certains états américains [2]. En France, le DN biologique comprend actuellement 5 maladies : phénylcétonurie, hyperplasie congénitale des surrénales, hypothyroïdie, mucoviscidose et drépanocytose chez les sujets à risque. En 2011, la HAS a recommandé d'élargir le DN au déficit MCAD (*Medium-Chain AcylCoA Dehydrogenase*), ce qui implique de changer de technique (spectrométrie de masse en tandem, MSMS) avec pour conséquences la possibilité de dépister de nombreuses autres maladies métaboliques et la nécessité d'une réorganisation profonde du DN français [3].

1. Déficit MCAD

Le déficit MCAD est le déficit d'oxydation des acides gras le plus fréquent, avec une prévalence estimée entre 1/10 000 et 1/27 000 naissances dans les pays limitrophes de la France. Il se révèle habituellement dans la petite enfance par un trouble de conscience avec hypoglycémie hypocétosique déclenchée par un jeûne prolongé ou une infection intercurrente, et aboutit à un décès lors du premier épisode de décompensation dans 20 % des cas et à des séquelles neurologiques chez un grand nombre de survivants [4,5]. Son traitement est simple et consiste principalement à prévenir le jeûne. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, avec une mutation commune (c.985A>G) retrouvée dans près de 90 % des cas symptomatiques.

Cette maladie répond parfaitement aux critères du DN. Ce dernier est possible par l'analyse des acylcarnitines sanguines C8 et C10 en MSMS, et sa mise en place en France a été récemment proposée par la HAS [3]. Le DN du déficit MCAD est déjà pratiqué dans de nombreux pays européens et américains. Il a permis de diagnostiquer 2 à 3 fois plus de patients atteints, révélant des formes modérées, voire asymptomatiques, de ce déficit avec de nouvelles mutations, par opposition aux formes graves avec

un phénotype biochimique sévère et un statut homozygote c.985A>G dans la plupart des cas correspondant vraisemblablement aux formes diagnostiquées cliniquement avant le DN [5].

2. Déficits d'oxydation des acides gras et du catabolisme des acides aminés

L'analyse des acylcarnitines sanguines en MSMS pour le DN offre la possibilité de dépister de nombreuses autres maladies métaboliques. En 2006, le Collège Américain de Génétique Médicale a émis des recommandations pour l'uniformisation du programme de DN [6] et a identifié 29 maladies pour lesquelles un programme de dépistage était recommandé, et 25 autres maladies, principalement des diagnostics différentiels des maladies précédentes, pouvant être dépistées même si ces maladies étaient parfois peu sévères ou difficilement traitables. En parallèle, de très nombreuses études ont été publiées sur le coût et l'efficacité du DN de ces différentes pathologies. Il en ressort que l'élargissement du DN à de nombreuses autres maladies métaboliques paraît intéressant et devra être discuté en France. Ainsi, la plupart des déficits d'oxydation des acides gras à chaîne longue peuvent être dépistés d'une manière relativement spécifique et sensible par l'analyse des acylcarnitines [6]. Il s'agit de maladies par carence énergétique, qui se révèlent dans les 2 premières années de vie par des symptômes souvent sévères associant une atteinte hépatique, cardiaque et musculaire [5]. Un régime d'exclusion des acides gras à chaîne longue associé à des traitements épurateurs permet la plupart du temps de freiner l'évolution de la maladie et de limiter la sévérité des décompensations. De nombreuses aciduries organiques sont également dépistables par cette technique [6]. Dans ces maladies, le déficit enzymatique situé sur les voies du catabolisme des acides aminés aboutit à l'accumulation de dérivés toxiques pour l'organisme, souvent responsables de coma et de symptômes neurologiques. Ces décompensations peuvent être efficacement prévenues par un régime contrôlé en protéines associé à des traitements épurateurs. Enfin, la plupart des aminoacidopathies, dont la phénylcétonurie, peuvent être dépistées par MSMS [6]. Dans ce cas, des mesures nutritionnelles sont également possibles pour prévenir la toxicité chronique de ces maladies et les décompensations aiguës.

*Correspondance :
labarthe@med.univ-tours.fr

3. Maladies lysosomales et autres maladies métaboliques

Les maladies citées précédemment sont dépistées par la mise en évidence en MSMS de l'accumulation d'un dérivé toxique dans le sang. Cette approche est nettement moins sensible et spécifique pour le DN des maladies lysosomales. Des innovations technologiques récentes ont permis de développer le dosage de certaines activités enzymatiques lysosomales par des techniques en MSMS adaptables au DN et réalisables en multiplex, c'est-à-dire permettant le dosage de plusieurs activités enzymatiques en même temps [7]. Certains pays ou états américains mènent des études pilotes sur le DN de maladies lysosomales (maladie de Krabbe, mucopolysaccharidose de type I, maladies de Pompe, de Gaucher, de Fabry). Ces maladies de surcharge lysosomale sont accessibles à des thérapeutiques souvent lourdes (allogreffe de cellules souches, enzymothérapie substitutive, ...) dont l'efficacité est liée à la précocité de leur mise en œuvre. Toutefois, les résultats préliminaires soulèvent de nombreuses questions (grand nombre de faux positifs, dépistage des sujets hétérozygotes ou atteints de formes de révélation tardive, ...) et montrent que des progrès restent à faire pour affiner ces techniques [8]. Les techniques de DN d'autres maladies métaboliques (adréno-leucodystrophie liée à l'X, maladie de Wilson, ...) sont également en cours de développement et devraient faire leur apparition dans les années à venir [7].

4. Conséquences et perspectives

Le passage du DN aux techniques de MSMS offre de nouvelles perspectives dans le dépistage de nombreuses maladies métaboliques, mais soulève aussi un grand nombre de questions qui vont nécessiter une réorganisation profonde du système de DN en France, sujet qui a récemment fait l'objet d'un éditorial dans les Archives de Pédiatrie [9]. Pour des raisons d'efficacité et de rentabilité, la HAS a recommandé que les laboratoires habilités à pratiquer le DN par MSMS aient un minimum de 50 000 buvards à traiter par an, ce qui justifierait de ramener le nombre de laboratoire de DN en France à 5 à 15 [3], en accord avec les recommandations de la Commission Européenne.

De plus, si le DN du déficit MCAD semble en cours de mise en place en France, la question de l'extension du DN à d'autres maladies métaboliques reste à débattre et est une vraie question de société qui dépasse le seul milieu médical. Cette réflexion a déjà été menée par de nombreux pays et les résultats pourront être utilisés pour aider la réflexion française mais de nombreuses

questions devront être débattues, concernant notamment la gestion des faux positifs et des diagnostics des sujets conducteurs, des formes mineures ou de révélation tardive. Une remise en question des critères de Wilson et Jugner devra être faite, concernant par exemple la question de l'efficacité du traitement pour certaines maladies qui ne sont que partiellement améliorables par un traitement précoce. Enfin, les coûts engendrés devront également faire partie de la réflexion.

5. Conclusion

L'extension du DN au déficit MCAD par MSMS offre donc de nouvelles perspectives dans le dépistage de nombreuses maladies métaboliques, mais induit aussi un grand nombre de questions de société qui devront être débattues afin de réorganiser le DN en France d'une manière optimale.

Références

- [1] Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health papers No34. World Health Organization, 1968.
- [2] Bennett MJ. Newborn screening for metabolic diseases: saving children's lives and improving outcomes. *Clin Biochem* 2014;47:693-4.
- [3] HAS. Evaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1er volet : déficit en MCAD. (consultable sur <http://www.has-sante.fr/>).
- [4] Feillet F, Ogier H, Cheillan D, et al. Déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) : consensus français pour le dépistage, le diagnostic, et la prise en charge. *Arch Pédiatr*. 2012;19:184-93.
- [5] Labarthe F. Déficiences de la β -oxydation des acides gras. In: B Chabrol, P de Lonlay eds. *Maladies Métaboliques Héritées*. Collection Progrès en Pédiatrie. Doin, 2011 : p.128-39.
- [6] Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, et al. Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system – Executive summary. *Pediatrics* 2006;117:S296-307.
- [7] Matern D, Oglesbee D, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders and other neuropathic conditions. *Dev Disabil Res Rev* 2013;17:247-53.
- [8] Atherton AM, Peck D, Christensen K, et al. The first two years of full population pilot newborn screening for lysosomal disorders: The Missouri experience. *Mol Genet Metab* 2015;114:S15.
- [9] Sarles J, Huet F, Cheillan D, et al. Dépistage néonatal en France : quel avenir ? *Arch Pédiatr*. 2014;21:813-5.

Les particularités du « test de Guthrie » en néonatalogie

M. Roussey^{a,b*}, D. Cheillan^{a,c}, R. Coutant^{a,d}, J. Bardakdjian^a

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

^bCHU Rennes, France

^cHospices civils de Lyon, France

^dCHU Angers, France

Le dépistage néonatal (dnn) à partir de gouttes de sang déposées sur un papier buvard spécial, appelé communément « test de Guthrie », a été mis en place officiellement en France en 1972. Ses principes et son organisation, confiée à l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), sont les mêmes depuis le début avec 3 objectifs qui ont toujours prévalu : *l'égalité*, avec un accès identique de tous les nouveau-nés (NN) aux tests de dépistage et à la prise en charge thérapeutique en Métropole et Outre-mer ; *l'utilité*, avec le bénéfice direct pour l'enfant malade ; et *l'efficacité*, avec le moins de faux négatifs (FN), enfants malades non dépistés (sensibilité) et de faux positifs (FP), enfants dépistés mais non malades (spécificité), possibles.

L'arrêté ministériel du 22 janvier 2010 fixe dorénavant la liste des maladies dépistées. Si les parents ont la possibilité de refuser « le test de Guthrie », car non obligatoire, il s'impose, par contre, à tout professionnel de la naissance, qui doit donner les informations nécessaires et suffisantes pour éviter tout refus, heureusement exceptionnel (0,02 % en 2013), qui serait préjudiciable à l'enfant.

Dans la majorité des cas, le principe du dnn repose sur la réalisation d'un prélèvement unique, vers 72 heures de vie, et la mesure en un dosage d'un marqueur, dont la valeur sera interprétée normale ou anormale. Si les algorithmes de dnn sont facilement applicables pour un NN à terme normal, ils peuvent nécessiter des adaptations pour tout NN hospitalisé pour telle ou telle pathologie, et en premier lieu la prématurité et surtout la prématurité extrême ou le petit poids de naissance (PN), sources potentielles de FP ou de FN. Aucune pathologie ne doit faire retarder la date du prélèvement car l'enfant peut très bien être atteint en plus d'une des maladies dépistées. C'est la raison pour laquelle il est important que toutes les indications inscrites sur le « buvard » soient bien remplies, par exemple, le terme de naissance, le PN de l'enfant ou s'il y a eu une transfusion sanguine, afin de pouvoir interpréter correctement le résultat.

Cinq maladies font actuellement partie du programme français de dnn. Chacune peut avoir ses particularités en néonatalogie.

1. La phénylcétonurie (PCU)

La PCU pose le moins de problème. Le risque de FN existe mais il n'est pas lié à une immaturité du système hydroxylant la phénylalanine en tyrosine, déjà mature à 26 semaines d'aménorrhée (SA), mais au « timing » du prélèvement qui, trop précoce, peut générer des difficultés d'interprétation puisque la concentration sanguine de l'acide aminé (normale dans le sang de cordon) croît progressivement avec l'âge du patient. Néanmoins l'augmentation est essentiellement due au catabolisme endogène et non à l'apport protéique de la diète et les nouvelles techniques de dosage permettent de repérer précocement une élévation pathologique. La raison majeure de FP est le NN alimenté par voie parentérale. Il peut s'avérer nécessaire de refaire le prélèvement ultérieurement car l'enfant pourrait malgré tout avoir une PCU, masquée par cette nutrition parentérale. Par ailleurs il semble que le risque de FP augmente de 4,2 % par baisse de 100 g de PN.

2. L'hypothyroïdie congénitale (HC)

Le risque de FN chez le prématuré fait toujours débat et il n'y a pas de réel consensus. D'une part, il y a des altérations de la cinétique de la TSH, en raison de la possibilité d'une immaturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire, responsable d'un retard d'élévation de la TSH. Certains auteurs recommandent un nouveau prélèvement à l'approche du terme chez ces sujets, de même que pour les petits PN et les naissances multiples, notamment chez les jumeaux monozygotes. D'autre part, la signification clinique de cela est discutée. En particulier, le risque de manquer des HC profondes chez le prématuré n'est pas démontré. Le retard à l'élévation de la TSH ne constituerait un problème que pour des HC très modestes, la majorité transitoires. Utiliser des seuils différentiels de TSH selon le terme ou l'addition d'un dosage de FT4 sont aussi proposés, cependant l'hypothyroïdémie du prématuré est fréquente et son caractère « physiologique » débattu. Des études cliniques plus poussées sont nécessaires avant de proposer une attitude claire.

*Correspondance :
contact@afdph.org ; michel.roussey@chu-rennes.fr

Par ailleurs, le risque de FP est bien connu, mais devenu plus rare, avec notamment l'utilisation devenue exceptionnelle de produits de contraste iodés chez le NN ou du fait de transfert maternel d'anticorps.

3. L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)

L'intérêt du dnn de l'HCS reste discuté parce que le dosage du marqueur, la 17 OHP, présente une faible valeur prédictive positive (VPP), du fait de la fréquence élevée des FP, notamment chez les prématurés. Les raisons invoquées sont une immaturité de la glande surrénalienne, l'interférence dans le dosage par des stéroïdes sulfatés ou glucurono-conjugués en plus grande concentration chez le prématuré, et la réponse surrénalienne au stress causé par les pathologies du prématuré et les interventions thérapeutiques. L'AFDPHE a colligé l'ensemble des données épidémiologiques, cliniques et biologiques des enfants prématurés porteurs de la maladie issus de la cohorte nationale. Les résultats des dosages ont été comparés à ceux des prématurés sains. L'ensemble de ces données permet de conclure à l'absence de pertinence du dépistage chez les prématurés nés avant 32 SA et à son efficacité après ce terme. L'AFDPHE a donc décidé d'arrêter ce dépistage pour ces grands prématurés d'autant qu'ils sont forcément sous surveillance hospitalière, mais cela est contraire à l'arrêt ministériel, précédemment cité, qui stipule que le dnn concerne tous les NN et, au moment de la rédaction de cet article, l'autorisation ministérielle pour l'arrêt de ce dépistage chez les NN de moins de 32 SA est toujours en attente. Par ailleurs l'AFDPHE a établi des seuils de 17 OHP spécifiques pour les prématurés nés entre 32 et 36 SA, à l'instar d'autres programmes étrangers.

4. La drépanocytose

Seul dépistage ciblé en métropole (les 2 parents sont originaires de pays à risque génétiquement élevé pour la maladie), le dépistage de la drépanocytose repose sur la mise en évidence d'hémoglobine S (HbS), par interprétation qualitative d'une électrophorèse de l'Hb. Si la notion de seuil n'est donc pas applicable, la prématurité n'en est pas moins un facteur non négligeable d'erreurs d'interprétation. L'apport « extérieur » d'Hb adulte normale masquant la présence éventuelle d'HbS, toute transfusion effectuée avant « le

test de Guthrie » va imposer de refaire le prélèvement 3 mois plus tard en raison de la durée de vie des hématies. Il est donc capital d'indiquer sur le buvard si le NN a été transfusé, pour éviter un FN.

Par ailleurs, les chaînes anormales de l'Hb peuvent précéder le développement de l'HbA durant la vie fœtale et, chez le prématuré, en cas de repérage d'une HbS, l'importante proportion d'Hb fœtale (HbF) et le faible taux d'HbA ne permet pas, par exemple, de dire s'il s'agit d'un enfant homozygote SS ou d'un hétérozygote A/S non malade. Il faudra donc refaire le test lorsque le NN est proche du terme. De toute façon, le résultat du dépistage doit être confirmé par le médecin référent pour la maladie, comme dans tout dnn, en effectuant une analyse de l'Hb sur un prélèvement veineux de l'enfant et des 2 parents.

5. La mucoviscidose

L'élévation de la trypsine immunoréactive (TIR) n'est pas pathognomonique de la mucoviscidose puisqu'elle peut se voir aussi dans des pathologies néonatales transitoires (hypoxie ou souffrance fœtale) ou persistantes (associées aux trisomies 13, 18 ou 21, aux insuffisances rénales, aux pathologies pancréatiques, hépatiques ou intestinales). Le choix de la valeur seuil permet de sélectionner *a priori* 0,5 % de la population de NN pour la réalisation d'une analyse de biologie moléculaire pour rechercher une mutation du gène CFTR d'un panel de 30 les plus fréquentes, avec l'accord signé des parents au dos du « buvard », sinon un contrôle de TIR devra être fait à J21 si la valeur à J3 dépassait le seuil fixé.

6. Conclusion

Dans un avenir plus ou moins proche, de nouvelles maladies seront intégrées dans le programme français de dnn. Avant leur introduction, le marqueur choisi aura été étudié pour les NN hospitalisés ou prématurés, comme pour les précédentes maladies.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Pourquoi poursuivre une alimentation spécifique après 1 an ?

J.-Ph. Girardet

*Nutrition et gastroentérologie pédiatriques, AP-HP, Hôpital Trousseau,
26 avenue Arnold Netter, 75012 Paris, France*

Entre 1 et 3 ans, la persistance d'une vitesse de croissance rapide implique des besoins nutritionnels particuliers et donc un possible risque d'inadéquation entre les apports alimentaires et ces besoins. Un rapport récent de l'*European Food Safety Authority* (EFSA) a évalué ce risque chez les enfants européens en comparant les apports habituels dans cette tranche d'âge aux besoins nutritionnels moyens [1]. Ce rapport a souligné qu'il existe un risque d'apports insuffisants en fer, en vitamine D et en certains acides gras, alors qu'en revanche les apports en énergie, en protéines et en sel sont généralement trop élevés. Ces observations amènent à formuler des recommandations alimentaires adaptées à cet âge, ainsi qu'à s'interroger sur l'intérêt d'aliments spécifiquement adaptés à cet âge.

1. Besoins protéino-caloriques

Les enfants en bas âge (1-3 ans) ont des besoins importants en protéines et en énergie dus à une croissance rapide et à des dépenses énergétiques de base élevées. Les besoins protéiques sont largement couverts à cet âge, les apports protéiques pouvant en effet atteindre 2 à 3 fois les apports de sécurité, estimés à 10-12 g par jour [2,3], sans qu'il soit démontré que cela puisse avoir des conséquences préjudiciables sur la santé. Il reste cependant souhaitable de limiter cet excès d'apports, notamment par l'utilisation de préparations lactées à teneur protéique réduite par rapport au lait de vache, comme c'est le cas des laits de croissance (LC).

Des apports énergétiques excessifs peuvent, en revanche, favoriser l'installation d'un surpoids. Les besoins énergétiques moyens dans cette tranche d'âge 1-3 ans ont été réévalués récemment. Ils sont estimés aux environs de 750 kcal/jour à 1 an et 1150 kcal/jour à 3 ans, soit 75 à 80 kcal/kg/j [1]. L'enquête de consommation réalisée en 2005 chez les enfants français montre que les apports énergétiques étaient en moyenne légèrement supérieurs aux besoins nutritionnels moyens à 1 an (825 kcal/j), mais que cette différence diminuait progressivement avec l'âge jusqu'à 3 ans (1120 kcal/j) [2].

2. Les apports lipidiques

En raison de leur forte densité calorique, les lipides constituent une part importante de la ration énergétique. Si les recommandations françaises préconisent de poursuivre jusqu'à 3 ans des apports lipidiques élevés, atteignant 45 % à 50 % de la ration énergétique [4], de tels apports sont difficiles à atteindre en pratique à cet âge. C'est pourquoi l'EFSA recommande une réduction progressive des apports lipidiques à partir de 1 an pour atteindre 35 à 40 % de l'apport énergétique à 3 ans [1,5]. La contribution des lipides à la couverture des besoins énergétiques reste cependant encore importante dans cette tranche d'âge et justifie de bannir l'utilisation du lait demi-écrémé et d'encourager l'utilisation au delà de 1 an de LC plus riches en lipides [6].

Deux acides gras essentiels (AGE) doivent être fournis par l'alimentation : l'acide linoléique (AL) et l'acide alpha-linolénique (AAL). Or, les produits d'origine animale, et en particulier les produits laitiers naturels, source importante de lipides pour les enfants, ne contiennent pas assez d'AL et d'AAL pour atteindre les apports recommandés [4]. Il est donc important de varier les sources de matières grasses qui, sans exclure le beurre ni la crème, doivent comporter des huiles végétales riches en AAL comme les huiles de colza, de soja et de noix [5].

De plus, la couverture des besoins en DHA, dérivé polyinsaturé à longue chaîne de l'AAL, justifie la consommation de poisson 2 fois par semaine, dont un poisson gras. L'utilisation de LC enrichis en AGE et DHA permet également d'atteindre plus facilement les niveaux d'apports recommandés [4,6].

3. Le fer

Si les besoins théoriques en fer absorbé sont de l'ordre de 1 mg/jour entre 1 et 3 ans, les apports recommandés à cet âge sont de 7 à 9 mg/jour [1,7] afin de tenir compte d'un coefficient d'absorption intestinale faible, estimé en moyenne à 12 %, mais qui varie considérablement en fonction du vecteur alimentaire. Il est de 25 à 30 % pour le fer héminique fourni par les produits carnés, qui sont par ailleurs les plus riches en fer. Il est de 10 % pour le lait de vache et les laitages qui sont naturellement pauvres en fer, mais il n'est que de 2 à 3 % pour les légumes, même pour ceux dont la teneur en fer n'est pas négligeable comme les légumes secs ou les épinards. Cela rend compte de la difficulté à couvrir les besoins en fer à cet âge par une alimentation naturelle

diversifiée même variée, ainsi que de la prévalence élevée de la déficience martiale dans cette population [1]. C'est pourquoi les recommandations actuelles s'accordent pour retarder l'introduction du lait de vache et utiliser des aliments enrichis en fer tels que certaines céréales ou un LC jusqu'à l'âge de 3 ans [6,7].

4. La vitamine D

La vitamine D est apportée par l'alimentation, mais également fournie par la synthèse cutanée sous l'effet des rayons ultraviolets. Cette dernière étant variable en fonction de l'ensoleillement, de la saison, de la région géographique et de la pigmentation cutanée, il est difficile de fixer des apports nutritionnels précis. Cependant, des apports de 10 µg par jour sont considérés comme adéquats chez les enfants de 1-3 ans, car même en cas d'un ensoleillement minimal ils permettent d'obtenir des concentrations sériques de 25(OH) vitamine D considérées comme satisfaisantes, égales ou supérieures à 50 nmol/L, [1,3,8].

En raison de la rareté des aliments contenant de la vitamine D naturelle autres que les poissons gras, les comités d'experts recommandent la consommation de LC qui sont enrichis en vitamine D et permettent d'obtenir des apports satisfaisants [1,6,8]. L'utilisation de ces derniers est d'autant plus souhaitable que la supplémentation médicamenteuse en vitamine D, recommandée pendant toute l'année jusqu'à l'âge de 18 mois puis pendant la période hivernale jusqu'à l'âge de 5 ans, apparaît mal appliquée chez les enfants français [8].

5. Le sel

Ni les besoins ni le niveau des apports optimaux en sel ne sont déterminés de façon précise chez l'enfant [3]. C'est pourquoi l'*Institute of Medicine* américain a établi des « apports adéquats », basés sur la consommation moyenne de populations d'enfants en bonne santé, qui sont estimés à 1 000 mg/j de sodium (soit 2,5 g/j de sel) entre 1 à 3 ans [9]. Ces valeurs sont inférieures à l'exposition au sodium dans de nombreux pays notamment en France, où la consommation moyenne de sodium a été évaluée dans cette tranche d'âge entre 1100 et 1300 mg/j [2].

En effet, la diversification alimentaire s'accompagne d'une augmentation des apports sodés qui peuvent doubler, voire tripler et dépasser largement les besoins physiologiques. Cet excès d'apport pourrait avoir des conséquences sur le niveau ultérieur de la pression artérielle. C'est pourquoi, afin de réduire les apports sodés, il est recommandé de poursuivre après l'âge de 1 an un LC, dont la teneur sodée est moins élevée que celle du lait de vache. Il est également essentiel d'apprendre aux familles à limiter le sel dans les aliments « faits maison », de ne pas resaler

à table et d'éviter d'ajouter du sel aux aliments spécifiques bébé (petits pots, plats pour bébé) dont la teneur en sel, réglementée, est suffisante [10].

6. Conclusion

Au total, la période 1-3 ans reste une période à risques nutritionnels. Ces risques concernent plus particulièrement quelques nutriments dont les déficiences ou les excès peuvent avoir des conséquences préjudiciables sur la santé des enfants. Ils justifient des recommandations alimentaires spécifiques et peuvent être limités par l'utilisation de certains aliments industriels adaptés aux besoins de cette tranche d'âge.

Références

- [1] European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European union. EFSA Journal 2013;11:3408,103pp. Available online: www.efsa.europa/efsajournal
- [2] Fantino M, Gourmet E. Apports nutritionnels en France en 2005 chez les enfants non allaités âgés de moins de 36 mois. Arch Pediatr 2008;15:446-55.
- [3] Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3^e édition, Paris TEC et Doc / Lavoisier, 2009.
- [4] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail, 2011. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective (mai 2011). Disponible sur : <http://www.anses.fr/Documents/NUT2006sao359Ra.pdf>
- [5] Briand A, Legrand P, Bocquet A, et al. Lipid intake in children under 3 years of age in France. A position paper of the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Arch Pediatr 2014;21:424-38.
- [6] Ghisolfi J, Vidailhet M, Fantino M, et al. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Lait de vache ou lait de croissance : quel lait recommander pour les enfants en bas âge (1-3 ans). Arch Pediatr 2011;18:355-8.
- [7] Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:119-29.
- [8] Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Arch Pediatr 2012;19:316-28.
- [9] Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for water, potassium, sodium, chloride and sulfate. Washington, DC, the National Academies Press 2005.
- [10] Girardet JP, Rieu D, Bocquet A, et al. Les enfants consomment-ils trop de sel ? Arch Pediatr 2014;21:521-8.

Que mangent les enfants de 1 à 3 ans : les résultats de l'enquête Nutri-Bébé

J.-P. Chouraqui

Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Couple-Enfant,
CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 9, France

Depuis 1981, le Secteur Français des Aliments de l'Enfance (SFAE) mène régulièrement une enquête nationale sur la consommation alimentaire des nourrissons et enfants en bas âge [1-4]. Cette enquête permet de dresser une photographie des comportements et apports nutritionnels des jeunes enfants et de leur évolution. Les résultats présentés se limitent aux apports nutritionnels entre 1 et 3 ans.

1. Méthodologie

L'étude Nutri-Bébé SFAE 2013 porte sur les enfants de France métropolitaine, âgés de 15 jours à 35 mois, nés à terme avec un poids supérieur à 2,499 kg et en bonne santé. Les enfants ont été recrutés selon la méthode des quotas qui permet à l'échantillon d'être représentatif de la population française entière selon le sexe, l'âge, la région d'habitation, l'activité professionnelle de la mère, la profession de la personne de référence, la présence d'autres enfants dans le foyer. Les 1 184 enfants participant à l'étude ont été répartis en 11 classes d'âge. Le recueil des consommations alimentaires de l'enfant s'est effectué grâce à un carnet de consommation sur 3 jours dont 2 jours de semaine et 1 jour de week-end, entre 2 visites d'un enquêteur de la TNS Sofres au domicile de l'enfant. Lors de la seconde visite, l'enquêteur a validé le remplissage du carnet alimentaire et, si besoin, fait préciser et/ou compléter les données. L'enfant a été pesé avec une balance dont la précision est de 100 g (modèle Téfal Premiss). Afin d'estimer les quantités d'aliments servies à leur enfant et restantes après le repas, les mères avaient à disposition pendant l'enquête : un verre doseur et un référentiel photographique de mesures ménagères adaptées à l'alimentation des moins de 3 ans. La relecture, la saisie et l'exploitation des carnets de consommation ont été confiées au département Consommation du CRÉDOC (Centre de recherche pour l'étude et l'observation des conditions de vie). Les carnets ont été relus et les aliments ou ingrédients reportés par 2 diététiciennes à partir de tables de composition établies selon les données des fabricants et la table de composition Ciqual 2012 [5]. Une double saisie des données numériques a été effectuée. Les données obtenues ont été comparées aux apports nutritionnels conseillés français (ANC) [6] et

aux dernières recommandations de l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) [7].

2. Principaux résultats

L'analyse des consommations alimentaires rapportées porte donc sur 1 035 enfants non allaités au moment de l'enquête, dont 524 ont entre 1 et 3 ans.

2.1. Apports énergétiques

Les apports moyens sont relativement proches des recommandations françaises et européennes. Plus des 2/3 des enfants ont cependant des apports supérieurs aux recommandations entre 1 et 2 ans et 50 % après 2 ans. Comme lors des enquêtes précédentes on constate que cet apport se fait aux dépens des graisses et au bénéfice des protéines et des sucres.

2.2. Macronutriments

- La consommation de **protéines** reste toujours trop importante. À 3 ans, les apports moyens atteignent 3,5 fois les apports de sécurité. Même si le rôle délétère d'un tel excès n'est pas parfaitement établi, cet excès est totalement inutile, augmentant la charge osmotique rénale.
- Malgré les différentes recommandations formulées depuis plusieurs années la consommation en **lipides** demeure trop faible, autour de 30 % de l'apport énergétique total, quels que soient les repères choisis (français ou européens). Après 2 ans, les apports moyens en **acide linoléique** (AL) sont inférieurs aux repères. Les apports en **acide alpha-linolénique** (AAL) diminuent après 1 an pour devenir insuffisants. Les apports en **DHA** (non étudiés en 2005) sont très insuffisants pour toutes les classes d'âge.
- La consommation de **glucides** totaux paraît adéquate, mais avec une forte proportion de glucides simples.
- La consommation de **fibres** est insuffisante par rapport aux repères européens après 1 an.

2.3. Minéraux

- Les apports moyens en **calcium**, **phosphore** et **magnésium** sont supérieurs aux repères quel que soit l'âge.

- Les apports moyens en **fer** sont globalement inférieurs aux repères après 1 an pour 55 % à 78 % des enfants, selon les tranches d'âge.
- Les apports moyens en **zinc** suivent le même schéma après 1 an.
- Les apports moyens en **sodium** sont supérieurs aux recommandations.

2.4. Vitamines

- Les apports moyens en **vitamines du groupe B** (B1, B2, B3, B6, B9 et B12) et en **vitamines C et E** sont au-dessus des repères, à l'exception de la vitamine B3 après 1 an (repères européens) et de la vitamine E après 2 ans. Cependant pour les vitamines B3, C et E, l'étude montre, qu'après 1 an, un pourcentage non négligeable d'enfants ont des apports inférieurs aux repères.
- Les apports moyens en **vitamine A** sont satisfaisants et suffisants et ne nécessitent à l'évidence pas de supplémentation.
- Les apports moyens de **vitamine D** d'origine alimentaire sont largement insuffisants pour couvrir les besoins. Ce déficit est corrigé par la supplémentation médicamenteuse. Néanmoins, force est de constater qu'après 18 mois la majorité des enfants, près de 80 % après 2 ans, ne sont plus supplémentés.

3. Discussion

Ces résultats révèlent l'absence d'amélioration franche de la consommation des enfants âgés de 1 à 3 ans vivant en France, malgré les recommandations réitérées. L'essentiel des excès et déficits d'apports constatés résultent de l'abandon trop précoce des laits infantiles et de la faible consommation de lait de croissance après 1 an, au bénéfice du lait de vache demi-écrémé et de l'utilisation trop fréquente d'aliments de type adulte.

4. Conclusion

L'écart entre les recommandations et la réalité reste important, amenant à s'interroger sur la résistance aux changements et les modalités de communication de ces recommandations.

Références

- [1] Boggio V, Lestrade H, Astier-Dumas M, et al. Caractéristiques de la ration alimentaire des enfants de 3 à 24 mois. Arch Fr Pediatr 1984;41:499-505.
- [2] Lestrade H, Boggio V, Fantino M, et al. Evolution des apports nutritionnels chez les nourrissons français. Comparaison de deux enquêtes nationales réalisées en 1981 et 1989. Bull Acad Natl Med 1992;176:899-907.
- [3] Boggio V, Grossiord A, Guyon S, et al. Consommation alimentaire des nourrissons et des enfants en bas âge en France en 1997. Arch Pediatr 1999;6:740-7.
- [4] Fantino M, Gourmet E. Apports nutritionnels en France en 2005 chez les enfants non allaités âgés de moins de 36 mois. Arch Pediatr 2008;15:446-55.
- [5] ANSES. Table de composition des aliments CIQUAL 2012, <http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/>.
- [6] Martin A (Coordonnateur). Apports nutritionnels conseillés pour la population française. CNERNA-CNRS-AFSSA, Eds. Tec et Doc, 3ème édition, Paris, 2001: 605p.
- [7] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union, EFSA Journal 2013;11(10):3408.

Quelle place pour les laits « Croissance » ?

D. Turck

Unité de gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, Clinique de Pédiatrie, Hôpital
Jeanne de Flandre et Faculté de médecine, Université de Lille ; INSERM U995, Lille, France

L'allaitement est le mode d'alimentation idéal pour les nourrissons. A défaut, il est recommandé d'utiliser une préparation pour nourrissons jusqu'à 4-6 mois, puis, lorsque la diversification alimentaire est établie, une préparation de suite. Les produits lactés commercialisés en France sous l'appellation de laits « Croissance » (LC) (« *growing-up* » milks des anglo-saxons ou GUMs) sont de plus en plus utilisés après 1 an chez les enfants qui ne sont pas allaités [1, 2].

1. Un peu d'histoire ... et de géographie

C'est en France, au début des années 1970, que la CEDAP (Commission d'études des produits destinés à une alimentation particulière, remplacée en 1998 par le Comité d'experts spécialisé en Nutrition humaine de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments) a émis pour la première fois un avis favorable au concept de produits lactés enrichis en fer et en acides gras essentiels (AGE) destinés aux enfants de 1 à 3 ans.

C'est aussi pour la première fois en France, en 1990, que la dénomination « Croissance », associée à un nom de marque, a été utilisée pour caractériser un produit lacté destiné aux enfants de 1 à 3 ans. Il s'agissait d'un produit élaboré à partir de lait de vache (LV), à teneur réduite en protéines, contenant 100 % de lactose, enrichi en acides gras essentiels (AGE), fer et vitamines. Aromatisé à la vanille (pour masquer le goût lié à l'ajout de fer), ce lait était présenté sous forme liquide, prêt à l'emploi. La dénomination de vente était « aliment lacté diététique pour enfants en bas âge ».

La composition des LC n'est définie par aucun texte officiel. Chaque Etat-membre de l'Union européenne a ses propres exigences réglementaires. En 1993, un avis du Comité Scientifique de l'Alimentation humaine de la Commission européenne suggérait que la composition des LC puisse être calquée sur celle des préparations de suite. Cet avis est suivi en France par la quasi-totalité des sociétés qui fabriquent et/ou commercialisent ces LC. Préparations de suite et LC se distinguent surtout par leur utilisation conseillée, respectivement les nourrissons de 4-6 mois à 12 mois et les enfants âgés de 12 à 36 mois.

2. Un important développement commercial

En France, une trentaine de marques sont aujourd'hui distribuées sous l'appellation de LC. Ces produits sont élaborés à partir de LV, présentés en poudre ou sous forme liquide, aromatisés ou non (vanille, fraise, chocolat, banane, poire, pomme, miel, caramel), enrichis ou non en céréales, probiotiques ou prébiotiques. En Europe, les LC sont aussi présentés en poudre ou sous forme liquide, fabriqués à partir de lait de vache mais aussi de soja (Italie), de lait de chèvre (Pays Bas, Royaume-Uni), parfois proposés comme produits « bio » (Allemagne, Italie). Près de 250 produits sont actuellement disponibles en Europe, dont la quasi-totalité à base de lait de vache et une dizaine à base de protéines de soja ou du lait de chèvre.

Ces produits sont de plus en plus achetés par les parents. En France, en 2013, ils étaient consommés par 54 % des 12-23 mois, 30 % des 24-29 mois et 24 % des 30-35 mois (*Etude Nutri-Bébé SFAE 2013*). A des degrés divers, cette même tendance est observée en Europe. Dans le reste du monde, le développement commercial est également rapide en Amérique du Sud, au Moyen-Orient, en Asie, à un degré moindre en Afrique et en Amérique du Nord.

3. L'utilisation des LC peut-elle mieux se justifier aujourd'hui ?

Les LC sont proposés pour retarder jusqu'à 3 ans l'introduction du LV. L'objectif recherché est la prévention des risques nutritionnels qui pourraient découler de l'emploi du LV comme base de l'apport lacté chez les enfants de 1 à 3 ans, essentiellement insuffisance d'apports en acide alpha-linolénique (ALA), acide docosahexaénoïque (DHA), fer, vitamine D, et iode dans certains pays européens, et apports élevés en protéines et sodium [3]. Les risques d'un apport en ALA et DHA inférieur aux apports nutritionnels conseillés (ANC) sont très difficiles à quantifier en l'absence de biomarqueurs fiables du déficit en ALA et DHA. En Europe, selon les pays, la prévalence du déficit en fer, évalué par le dosage de la ferritinémie, varie de 1 à 20 % et la prévalence de l'anémie de 0 à 10 % [4,5]. Quant au déficit en vitamine D, évalué par le dosage sérique de la 25(OH) vitamine D, il varie de 10 à 30 % selon les pays européens et peut même être observé chez des enfants recevant des suppléments vitaminiques D [6]. Les LC ne constituent pas le seul moyen pour éviter l'apparition des déficits ou des excès nutritionnels précités [7,8]. En théorie, une alimentation diversifiée et équilibrée pourrait permettre de

couvrir les besoins en tous les nutriments dans la tranche d'âge de 1 à 3 ans, à l'exception de la vitamine D. Encore faudrait-il s'assurer que cette « modélisation » alimentaire soit bien suivie en pratique et dans la durée, tant par les familles que par les jeunes enfants eux-mêmes. Aucune étude ne permet à ce jour de le confirmer. L'utilisation de suppléments nutritionnels de type médicamenteux, très populaire en Europe du Nord, permet de couvrir les besoins en fer, vitamine D ou AGE selon le type de nutriment qui est l'objet de la supplémentation.

L'utilisation de LC, à la place du LV, sous réserve d'une consommation journalière de l'ordre de 250 mL, contribue à assurer pour tous les enfants âgés de 1 à 3 ans, quelle que soit par ailleurs la qualité de leur consommation alimentaire non lactée, des niveaux d'apports suffisants pour tous les nutriments, à l'exception de la vitamine D. Le LV supplémenté en fer et/ou vitamine D permet d'obtenir les mêmes résultats, de même que l'utilisation d'autres aliments-vecteurs supplémentés (pain, céréales) [9].

En revanche, pour les excès d'apports, essentiellement protéiques et à un degré moindre sodés, la solution ne peut venir des LC. Ces désordres nutritionnels doivent être résolus par des modifications simples du régime alimentaire non lacté (moins d'aliments riches en protéines et moins de sel).

4. Conclusion

Les LC devraient idéalement être reconnus par une réglementation spécifique au niveau européen. Une composition plus simple, centrée sur les nutriments à risque cités plus haut, les rendrait moins onéreux, et faciliterait leur utilisation. Les situations nutritionnelles à risque envisagées plus haut sont en effet plus fréquentes chez les enfants nés dans des familles à faibles revenus, socialement défavorisées. L'emploi de LC doit être facilité par une baisse de leur coût et/ou des aides diverses. On ne peut pas affirmer que les LC sont *indispensables* après l'âge de 1 an, mais ils sont *utiles*, en complément d'une alimentation variée, pour réduire le risque de déficits nutritionnels entre 1 et 3 ans [2,3,10].

Références

- [1] Ghisolfi J, Vidailhet M, Fantino M, et al. Lait de vache ou lait de croissance : quel lait recommander pour les enfants en bas âge (1-3 ans). *Arch Pediatr* 2011;18:355-8.
- [2] Przyrembel H, Agostoni C. Growing-up milk: a necessity or marketing? *World Rev Nutr Diet* 2013;108:49-55.
- [3] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 2013;11:3408.
- [4] Vincelet C, Foucault C. Statut martial d'une population d'enfants franciliens âgés de 16 à 18 mois en fonction du type de lait consommé. *Santé Publique* 2005;3:339-346.
- [5] Domellöf M, Braegger C, Campoy C, et al. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:119-29.
- [6] Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:692-701.
- [7] Ghisolfi J, Fantino M, Turck D, et al. Nutrient intakes of children aged 1-2 years as a function of milk consumption, cows'milk or growing-up milk. *Public Health Nutr* 2013;16:524-34.
- [8] Walton J, Flynn A. Nutritional adequacy of diets containing growing up milks or unfortified cow's milk in Irish children (aged 12-24 months) *Food Nutr Res* 2013;57:21836.
- [9] Hower J, Knoll A, Ritzenthaler KL, et al. Vitamin D fortification of growing up milk prevents decrease of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations during winter: a clinical intervention in Germany. *Eur J Pediatr* 2013;172:1597-605.
- [10] Vandenplas Y, De Ronne N, Van De Sompel A, et al. A Belgian consensus-statement on growing-up milks for children 12-36 months old. *Eur J Pediatr* 2014;173:1365-71.

Le pédopsychiatre : quels liens avec les équipes soignantes ?

C. Joussemme

*Chef de service et du pôle enseignement / recherche de la Fondation Vallée,
7 rue Bensérade, 94250 Gentilly, Université Paris Sud, France*

Dans les services de pédiatrie, les « Psy » sont de plus en plus nombreux à intervenir dans un travail de « psychiatrie de liaison » [1]. Dans cette réflexion qui se situe au carrefour de deux mondes, il leur faut trouver leur juste place. Pour rester dans une démarche éthique, il faut garder à l'esprit, dans un secret partagé à définir au cas par cas, que la différence des regards et des approches n'empêchent pas de garder le même but : le confort maximal de vie du patient et de sa famille [1].

1. Se connaître et se reconnaître

Le psychiatre doit d'abord comprendre et accepter qu'il n'est en aucun cas « chez lui ». Ici, les repères sont fondamentalement différents de ceux auxquels il est habitué, du fait de l'attaque concrète du corps par la maladie elle-même et/ou ses traitements. Le « réel » [2] est donc partout. Pour être reconnu par les équipes soignantes, il doit absolument l'appréhender sans le dénier, l'effacer ou le disqualifier : il doit finalement apprendre à travailler avec, sans avoir directement de prise sur lui. Pour ce faire, il faut qu'il puisse se représenter la nature du travail, des doutes, voire des angoisses, des équipes soignantes. Sa place n'existe que par la légitimité introduite par le chef de service qui lui permet d'intervenir et l'investit ainsi implicitement de sa confiance. Une fois dans les lieux, il lui faut observer, questionner, pour comprendre véritablement les enjeux et le fonctionnement du service, directement liés aux pathologies accueillies et/ou aux types de soins prodigués. C'est en partageant des moments informels, qu'il peut questionner les soignants sur leur faire et leur savoir-faire, et, en gardant une grande humilité, les reconnaître dans leurs fonctions et leurs actions de soin. L'introduction de la T2A n'aide pas ce type de réflexion, le temps étant de plus en plus compté et les « actes » psychologiques n'apparaissant pas « productifs » financièrement. Parallèlement, les équipes soignantes de mieux en mieux formées au « confort psychique » du patient, vivent très mal le fait de ne pas avoir matériellement le temps d'appliquer leurs savoirs. Prises dans une traçabilité quasi obsessionnelle, elles craignent de devenir inhumaines, ce qui explique bien des *burn out* infirmiers. Le pédopsychiatre doit être conscient de cette particulière difficulté, permettre son expres-

sion, sans disqualifier radicalement le système, et bricoler avec les équipes des espaces de paroles et de pensées, permettant de préserver l'essentiel de la globalité du soin, particulièrement vital en pédiatrie.

2. Acquérir une légitimité

Cette première étape passée, le pédopsychiatre me semble devoir faire ses preuves de souplesse et de force, d'adaptation et de maintien des caps qui lui paraissent, à lui, fondamentaux, et ce au cas par cas, en se montrant disponible et accessible. Cela n'est possible que si le cadre du service lui-même est solide, garanti par sa direction ; sinon, tout conflit, tout doute ou toute tristesse deviennent tellement dangereux qu'il est impossible de les aborder sans risquer l'explosion. Il se doit d'abord de répondre rapidement, sans trop demander d'explication, pour ensuite prendre le temps de comprendre la demande des soignants. En rencontrant l'enfant, et nécessairement ses parents, le pédopsychiatre peut renvoyer aux soignants des arguments pour qu'ils comprennent et acceptent sa façon de traiter leur demande. Bien entendu, il faut que le pédopsychiatre assume, lui, les conséquences de ses décisions, mais à ce prix, il gagne une légitimité de fond vis-à-vis des équipes soignantes, celle bâtie dans le partage quotidien de situations lourdes, parfois de moments exceptionnellement dramatiques qui s'historisent en événements fondateurs, éprouvants pour tous. Ainsi un ajustement humain subtil et fonctionnel s'établit progressivement : ce n'est que comme cela que la greffe prend, dans ce partage émotionnel authentique qui fait perdre au pédopsychiatre son opacité, et fait ressentir aux équipes sa fiabilité.

3. Une confiance partagée

Quand cette deuxième étape est passée, le pédopsychiatre peut vraiment travailler en collaboration avec les équipes soignantes. Elles cessent de l'appeler comme un prestataire de service, ce qui évite des interventions s'additionnant en mille feuilles, mais lui parlent véritablement de leurs vécus à propos des patients, se permettent d'émettre des hypothèses à propos des symptômes gênants ou inquiétants. Une vraie perlaboration se met en place, permettant au pédopsychiatre de réarticuler les idées à la lumière de son expérience clinique, de proposer des ponts

cohérents et compréhensibles entre psyché et soma, ce qui aboutit à un véritable travail transdisciplinaire. Grâce à la confiance partagée, chacun peut s'approprier un peu des façons de penser de l'autre, sans transformer son identité soignante : le « psy » ne devient en aucun cas somaticien et le soignant, « psy », mais ils travaillent en harmonie, en synergie.

4. Travail autour des patients

Le pédopsychiatre utilise une boîte à outils psychologiques variés, aussi bien théoriques que pratiques. Il peut les expliquer aux équipes, de façon claire, et représentable pour elles. Dans certains cas, il lui est impossible de livrer tout le matériel qui lui est confié, parce que celui-ci encombrerait grandement l'esprit des soignants et risquerait fort de les gêner dans leurs actions soignantes. Comme lui-même ne connaît pas tout des traitements appliqués à l'enfant, fort heureusement, il peut filtrer ce qu'il renvoie aux soignants. Cela permet d'avancer ensemble, sans trahir les secrets que les enfants et leurs familles ne peuvent partager avec les soignants, puisqu'ils les vivent souvent comme « les gardiens de leur vie ». Le partage essentiel se situe autour des angoisses corporelles de l'enfant et/ou de ses parents, liées à la maladie elle-même, mais aussi à ses traitements, qui compliquent la construction, chez l'enfant, d'une bonne image du corps [3]. Les équipes se trouvent aussi fréquemment prises dans des mouvements agressifs en miroir avec certains parents. Ces derniers, en raison de facteurs complexes, liés à des traumatismes secondaires en cascades, ne peuvent se laisser aller émotionnellement avec les équipes et au contraire projettent sur elles leur agressivité, ce qui bien entendu est injuste et très inconfortable. Le pédopsychiatre, en montrant à l'équipe l'économie du fonctionnement des parents, et aux parents l'investissement et l'engagement des soignants, peut aider à démêler ces enchevêtrements serrés pour que les liens s'améliorent. Enfin, les soignants, particulièrement quand ils connaissent depuis des années un enfant, ont des difficultés à accepter de lâcher les soins curatifs, ou à reconnaître qu'un handicap existe et perdurera. Ils peuvent alors mettre en place des contre-attitudes néfastes autant pour l'enfant que pour ses parents.

5. Travail avec l'équipe

Le pédopsychiatre me semble devoir aussi travailler, dans des espaces prévus, à propos de sujets plus généraux repérés par les équipes. Bien entendu ces espaces restent articulés aux soins directs des patients accueillis dans le service [4], mais ces temps de discussion permettent de remettre en perspective des situations passées, éclairant des difficultés présentes, réanimant la pensée quand les équipes sont sidérées par un cas qui les déroutent, quelles qu'en soient les raisons [5]. Ces échanges permettent aussi de renarcissiser les soignants. Le pédopsychiatre se doit alors, éthiquement, de respecter le fonctionnement de chacun. Il doit remplir une fonction de pare-excitation suffisante pour que certains conflits ne fassent pas exploser l'équipe, mais au contraire la soude. Il se situe alors comme un allié, un « Moi auxiliaire » qui co-pense humainement de façon bienveillante avec les soignants, hors de toute hiérarchie et de tout « supervoie », dans le respect de leurs outils, de leurs fonctions et de leurs identités.

6. Conclusion

Le pédopsychiatre de liaison en pédiatrie reste le porteur de l'idée que l'inconscient existe en chacun de nous, que nous soyons patients, parents, somaticiens, psychiatres ou soignants. Il se doit de reconnaître et de respecter les fonctions et les identités soignantes [6], et de se situer dans une écoute bienveillante, fiable et cohérente des équipes. Formé à s'identifier sans perdre son identité, à écouter l'inécoutable pour rendre représentable ce qui peut paraître impensable, il reste le garant de la pensée, du temps à prendre pour la déployer, le messenger des émotions, dans un lieu qui n'est pas le sien, mais dans lequel il est « invité ».

Références

- [1] Joussetme C. Comprendre l'enfant malade. Dunod, Paris, 2014.
- [2] Raimbault G. Clinique du réel. Paris, Le Seuil, 1982.
- [3] Dolto F. L'image inconsciente du corps. Paris, Le Seuil, 1984.
- [4] Dolto F. Psychanalyse et pédiatrie. Paris, Le Seuil, 1971.
- [5] Brun D. L'Enfant donné pour mort. Enjeux psychiques de la guérison. Paris, Dunod, 1989.
- [6] Balint M. Le médecin, son malade et la maladie. Paris, Payot, Coll. « Petite Bibliothèque », 1966.

Soins par les parents : quels maux pour un bien ?

J. Viala

Service de Gastro-entérologie, AP-HP, Hôpital Robert-Debré, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

1. Des soins utiles

Avec le développement des techniques médicales, plusieurs défaillances d'organes auparavant létales peuvent dorénavant être corrigées. Dans nombre de cas, ces soutiens artificiels restent indispensables de façon très prolongée, voire définitive. Dans ces situations, le recours à des soins lourds à domicile (SLAD) est envisagé comme une alternative à l'hospitalisation prolongée en institution.

Nous ne reviendrons pas sur l'intérêt évident des SLAD pour la qualité de vie des enfants. Dans plusieurs études, la vie à domicile est ainsi apparue comme le marqueur le plus important d'une bonne qualité de vie [1,2]. Les chiffres parlent d'eux-mêmes. En France, 500 enfants avaient bénéficié d'une nutrition parentérale à domicile entre 1980 et 2000 [3] et 102 profitaient d'une ventilation non invasive à domicile en 2003 [4]. Nous soulèverons quelques questionnements autour des principes éthiques essentiels : l'autonomie, la bienfaisance sans malfaisance et la justice des soins. Nous analyserons donc ces questions en situation de SLAD : le patient et sa famille gagnent-ils en autonomie vis-à-vis de la gouvernance médicale et peuvent-ils faire un choix en toute liberté ? Ces soins très techniques aboutissent-ils à une meilleure qualité de vie pour le patient et sa famille et quelles sont les conséquences de telles techniques dans l'espace de vie de la famille ? Enfin, tout patient peut-il profiter de ces soins de façon équitable ou existent-il des limites non médicales aux traitements lourds à domicile ?

2. Autonomie s'affranchir du docteur

Au sens éthique, l'autonomie consiste à pouvoir prendre ses décisions, faire ses choix, indépendamment de la gouvernance médicale, sans paternalisme.

La toute première étape, la décision d'instituer un SLAD, relève d'une décision collégiale et multipartite entre le patient quand il a la maturité de participer, la famille et l'équipe médicale. L'éthique tend à promouvoir une décision équilibrée où chaque acteur aurait un poids équivalent. Mais la famille peut-elle réellement peser autant dans la décision ? En effet, presque

aucune famille n'a les connaissances techniques pour seulement appréhender le quotidien d'un SLAD. Cependant, peu de familles refusent ou remettent en question le projet malgré sa lourdeur technologique. La pression sociale et symbolique peut contraindre en partie cette acceptation *a priori*. En effet, comment expliquer au reste de la famille, à ses amis, à son enfant lui-même que l'angoisse est trop forte et oblige ces parents à préférer l'institutionnalisation prolongée ? Refuser le SLAD pourrait signifier le refus d'assurer les besoins vitaux de son enfant. Le sentiment d'abandonner son enfant est souvent impossible à verbaliser. Le niveau de choix de ces familles est souvent bien modeste. Ainsi, plusieurs études révèlent que des années après l'acceptation d'un SLAD, les parents se questionnent encore sur la validité de leur choix [1,5]. Par ailleurs, l'enfant lui-même est plus souvent informé que réellement impliqué au regard de sa maturité [6].

D'autant qu'en acceptant un SLAD, la famille accepte également la charge de responsabilité, et de potentielle culpabilité qu'il porte. En cas d'accident de ventilation ou de fièvre sur cathéter central, des protocoles existent mais la décision finale de l'adaptation du soin repose sur les épaules des parents. Le monde médical transfère donc une partie de sa responsabilité sur les parents, les chargeant d'un poids bien lourd à porter en cas de complication ou d'aggravation de la pathologie.

Le dernier point concerne le droit de regard de l'équipe médicale sur les conditions de vie d'une famille susceptible de réaliser un SLAD. Il est habituel de vérifier que les conditions d'hygiène, de logement, ou d'organisation familiale sont compatibles avec le SLAD avant de le mettre en place. Loin d'autonomiser les familles, ces sécurités nécessaires renforcent encore le sentiment de contrôle de la famille par l'équipe médicale.

3. La bienfaisance

Ce transfert de compétence a d'autres implications. L'autonomisation des familles se fait parfois au détriment de la bienfaisance thérapeutique. Ainsi, les familles investies d'un rôle de soignant dépassent parfois les objectifs définis. Les exemples sont nombreux de régimes excessifs, de thérapies alternatives ou d'adaptation des soins décidés par les parents. Dans le cas des SLAD, toute modification du traitement peut être lourde de conséquence quand le SLAD maintient une fonction vitale.

Correspondance :
jerome.viala@rdb.aphp.fr

Une autre altération de la bienfaisance est souvent la conséquence du vouloir trop bien faire. L'enfant malade est parfois favorisé. Certains parents se sentent coupables d'imposer à leur enfant malade d'autres contraintes que celles des soins eux-mêmes. Leur autorité éducative peut en être altérée d'autant que le « contre-pouvoir » médical tend à fragiliser celui des parents aux yeux de l'enfant en cas d'opposition entre l'équipe et la famille. L'enfant malade est fréquemment sur-protégé, au détriment de l'acquisition de sa propre autonomie. Le fait est particulièrement sensible à l'adolescence où les parents sacrifient facilement l'autonomisation de leur enfant sur l'autel de ses soins.

Les fratries ne sont pas épargnées. Certaines décrivent très bien ce ressenti vis-à-vis de l'enfant malade avec des sentiments ambivalents allant de l'envie d'être soi-même malade pour profiter des mêmes attentions familiales à celle, très culpabilisante, d'espérer voir disparaître le malade tant choyé. Ces réactions existent dans toutes les familles d'enfant malade, mais les SLAD majorent ces réactions du fait de l'implication pratique des parents qui consomment le temps réservé au reste de la fratrie.

Enfin, les parents eux-mêmes sont à prendre en compte. En effet, l'apport très bénéfique d'un SLAD pour l'enfant se fait au prix d'un investissement parental majeur en termes de temps, d'anxiété et de vie sociale. À l'hôpital, il est courant d'admettre 48 heures maximales de travail par semaine et 11 équivalents temps plein pour assurer une continuité de soin sur l'année considérant les congés annuels. Or à domicile le parent est souvent seul. En effet, l'un des 2 parents aura fait le choix (quelle autonomie pour ce choix ?) d'abandonner son activité professionnelle, mais l'autre devra assurer les revenus familiaux car les prestations sociales n'ont pas pour objet de remplacer un salaire. Le deuxième parent est donc rarement disponible pour les soins.

Quand il n'a pas fui le domicile du fait des SLAD. En effet, nombre de familles rapportent des divorces. L'arrivée d'un enfant dépendant d'un SLAD est une perturbation importante des projets de la famille. Le travail de deuil de chaque membre de la famille ne se fait pas au même rythme ce qui peut induire des distensions importantes dans le couple. De même, les relations de la famille avec leurs amis ont souvent tendance à se distendre, partie du fait que les SLAD limitent la disponibilité sociale des parents et partie par l'envahissement des SLAD dans les centres d'intérêt des parents.

4. La justice

Enfin, chaque patient devrait pouvoir accéder aux soins selon les seuls besoins de sa pathologie. Cependant force est de constater que la décision d'un SLAD ne dépend pas de la seule indication médicale. Ainsi, les capacités de lecture ou de calcul sont souvent indispensables à la gestion des machines nécessaires au soin. Un contrôle suffisant du français et la possession d'une ligne téléphonique pour donner l'alerte sont également pris en compte

dans la possibilité d'instituer un SLAD. Certaines familles sont ainsi contraintes de déménager pour se rapprocher des centres hospitaliers capables de réagir en cas d'urgence.

Sur un plan plus sociétal, les SLAD sont très coûteux. Ils posent la question de l'investissement thérapeutique d'une société pour un nombre très restreint de patients. À une époque où les budgets se réduisent alors que les coûts des nouveaux traitements augmentent, parallèlement à l'attente des patients, un travail de priorisation transparente des soins coûteux va s'avérer nécessaire. Sinon l'accès au SLAD dépendra plus de l'expertise médicale régionale que du besoin du patient et de sa famille [7].

5. Conclusion

Il ne s'agit pas de remettre en cause le gain évident d'une vie à domicile pour les enfants dépendants de soins très techniques. Cependant, la décision d'un SLAD devrait impliquer autant que possible l'enfant et sa famille dans un échange avec l'équipe soignante. Le processus de décision devrait prendre le temps d'estimer au mieux les conséquences potentielles au niveau du traitement, de l'enfant et de sa famille tant les perturbations induites par un SLAD sont nombreuses et profondes. Au final, une majorité de familles referait le même choix d'accepter le SLAD car malgré tout, il reste le seul moyen de protéger une partie de la vie de ces enfants [8,9].

Références

- [1] Dybvik K, Nielsen EW, Brinchmann BS. Ethical challenges in home mechanical ventilation: a secondary analysis. *Nurs Ethics* 2012;19:233-44.
- [2] Kirk S. Negotiating lay and professional roles in the care of children with complex health care needs. *J Adv Nurs* 2001;34:593-602.
- [3] Colomb V. Nutrition artificielle à domicile chez l'enfant. Indications et organisation. *Arch. Pediatr* 2001;8:79-85.
- [4] Fauroux B, Lofaso F. L'assistance ventilatoire non invasive à domicile chez l'enfant. *Rev Mal Respir* 2005;22(HS2):289-303.
- [5] Carnevale FA, Alexander E, Davis M, et al. Daily living with distress and enrichment: the moral experience of families with ventilator-assisted children at home. *Pediatrics* 2006;117:e48-60.
- [6] Runeson I, Hallström I, Elander G, et al. Children's participation in the decision-making process during hospitalization: an observational study. *Nurs Ethics* 2002;9:583-98.
- [7] Dybvik K, Tollåli T, Nielsen EW, et al. Why does the provision of home mechanical ventilation vary so widely? *Chron Respir Dis* 2010;7:67-73.
- [8] Van Kesteren RG, Velthuis B, van Leyden LW. Psychosocial problems arising from home ventilation. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80:439-46.
- [9] Marchese S, Lo Coco D, Lo Coco A. Outcome and attitudes toward home tracheostomy ventilation of consecutive patients: a 10-year experience. *Respir Med* 2008;102:430-6.

Parent et coordinatrice du programme PHARE-M d'amélioration de la qualité des soins dans la mucoviscidose

D. Pougheon Bertrand^{a*}, G. Rault^b

^aParent, Ingénieur Qualité, Doctorante. Laboratoire EA3412, Université Paris13 Bobigny, France

^bPédiatre, Coordonnateur du Centre de référence maladies rares Mucoviscidose de Nantes-Roscoff, France

1. Des soins à l'amélioration de la qualité des soins

La relation de coopération entre parents et soignants a pour enjeu les soins donnés à l'enfant. Elle évolue avec la maladie chronique et les projets de vie de la famille puis de l'adolescent. Pour une maladie génétique rare comme la mucoviscidose, le chemin à parcourir ensemble commence avec le diagnostic, moment crucial destructeur et fondateur qui conduira à une alliance avec l'équipe soignante. Chaque annonce difficile qui ravive les émotions, les incompréhensions inévitables et l'évolution des connaissances de part et d'autre mettront à l'épreuve cette relation singulière de coopération. L'objectif de bien-être peut alors se transformer en celui de continuellement mieux faire en considérant les points de vue de chaque personne impliquée dans le micro-système de soins.

2. L'engagement du parent dans la coopération avec les soignants pour les soins de l'enfant

L'annonce de la maladie est un traumatisme qui s'apparente à une sortie de route, un pare-brise qui vole en éclats masquant la perspective devant soi et stoppant net le mouvement de la vie. Aussi essentielles que soient les conditions mesurées et humaines de l'annonce, pour longtemps gravées dans la mémoire, la brutalité de la situation la rend irréaliste : les cauchemars en témoignent qui promettent, à l'instant du réveil, le miracle du retour à la vie passée et dans les instants suivants, une prise de conscience réitérée de l'irréversible réalité. Dans cet arrêt sur image qui peut durer des semaines, monte la souffrance qui se nourrit de toutes les informations et de toutes les angoisses et alimente des visions effrayantes de mort. « Il y a dans la souffrance une absence de tout refuge. Elle est faite de l'impossibilité de fuir et de reculer » [1].

Dans le même temps, le parent doit « faire avec » et trouver l'énergie pour intégrer la maladie dans le nouvel ordre des choses : apprivoiser l'environnement lié à la maladie, donner des soins et des médicaments, organiser les passages des soignants à domicile, et accepter de s'installer durablement dans ces occupations. Et en s'accrochant aux fondations de la vie d'avant comme à une planche de salut, revoir l'organisation de son travail, établir une coopération au sein du couple, trouver de l'aide, évaluer les conséquences économiques, répondre à l'entourage, prendre soin le mieux possible des autres enfants.

Des ressources individuelles de chaque parent, du réconfort trouvé dans l'entourage, de la qualité de l'information et de l'encouragement donnés par l'équipe pluridisciplinaire dépendent le retour à un équilibre qui lui permet de devenir l'acteur principal dans les soins de l'enfant. L'éducation thérapeutique permet d'installer dans la durée l'alliance avec l'équipe en vue de développer l'autonomie pour les soins et les compétences d'adaptation aux situations de la vie quotidienne des parents, puis de l'enfant, indispensables pour retrouver une liberté d'exister, développer des projets de vie et préparer l'adolescent à devenir un adulte capable de se prendre en charge. La posture éducative de l'équipe, partant des connaissances et des représentations des parents, permet de les ajuster régulièrement en fonction des besoins de l'enfant et de travailler à la levée des freins pour la mise en place des traitements. Elle permet aussi à l'équipe d'obtenir une vision réaliste de la capacité des parents à assumer certaines prises en charge lourdes à domicile et de rechercher des solutions alternatives sur des aidants et de proposer des répités lorsque c'est nécessaire.

3. L'engagement dans un programme d'amélioration de la qualité des soins une nouvelle forme de coopération parents-soignants

L'histoire de la mucoviscidose en France témoigne du fait que l'engagement associatif des parents aux côtés des représentants des soignants pour améliorer la prise en charge a été la clé pour obtenir des avancées telles que la généralisation du dépistage néonatal et la création des centres spécialisés (CRCM). Cette

*Correspondance :
dominiquepougheon@orange.fr

dynamique se concrétise aujourd'hui au sein de la Filière maladie rare mucoviscidose.

Dans son CRCM, chaque parent acquiert une connaissance pratique du système de soins à travers l'expérience vécue avec son enfant et devient un expert de la vie quotidienne avec la maladie en s'appuyant sur toutes les ressources qu'il sait mobiliser : ses propres compétences, l'équipe pluridisciplinaire, les soignants en ville, l'entourage, les ressources associatives. Il évalue sa propre capacité d'analyse, d'adaptation et d'action : ai-je bien fait ? Suis-je intervenu(e) à temps auprès des bonnes personnes ? Avec en filigrane la question : suis-je capable de prendre soin de mon enfant ? Il approfondit progressivement ses connaissances sur la maladie de son enfant, évalue l'efficacité de certains soins, les risques et les effets secondaires. Cette expertise construite sur l'expérience peut nourrir des échanges réguliers avec les soignants sur la perception de l'efficacité du dispositif, permettre une réflexion croisant les points de vue et soutenir la relation de coopération autour des besoins de l'enfant. Le désir du parent d'améliorer la qualité des soins pour son enfant est « naturel » et constitue un moteur : faire mieux ensemble ouvre une perspective de collaboration positive respectueuse des capacités et des ressources de chacun.

Mais toute amélioration n'est pas qu'une affaire de « cas particulier ». Dans le cadre d'une démarche structurée de réflexion-action, nous constatons que des parents, parmi ceux qui ont pu prendre du recul par rapport à leur parcours personnel et pensent pouvoir contribuer utilement, sont prêts à s'engager comme partenaire des soignants pour améliorer la qualité de la prise en charge dans leur centre. Le programme qualité dans la mucoviscidose leur propose une telle coopération, qui vise à analyser ensemble les processus pour améliorer les résultats du centre en termes de santé des patients, de satisfaction des patients/familles et des soignants, et d'efficacité. Ce programme, déployé à partir de 2004 par la *Cystic Fibrosis Foundation* dans les centres mucoviscidose américains [2], propose une perspective nouvelle de coopération entre parents/patients et soignants pour l'amélioration de la prise en charge comprise comme la production du « micro-système » de soins : « tout système est parfaitement organisé pour produire les résultats qu'il produit » [3]. Elle s'inscrit dans une éthique de non jugement, d'écoute des différents points de vue, de reconnaissance des efforts, de respect des responsabilités de chacun, mais sans renoncer à la levée des contraintes d'organisation ou de fonctionnement qui pénalisent la qualité des soins délivrés. Elle implique de la part des soignants la transparence des indicateurs du CRCM, dans le

respect de la confidentialité des données personnelles de santé. La participation des parents à la démarche qualité devient alors très vite « une évidence et un atout ».

L'amélioration des pratiques vise notamment à trouver des modalités concrètes pour :

- Produire de l'interdisciplinarité au-delà de la juxtaposition de ressources pluridisciplinaires et favoriser une forme de leadership qui en permet l'exercice.
- Assurer les transmissions d'informations pour permettre de prendre des décisions éclairées ;
- Organiser les consultations pour réaliser les évaluations, actes de soins et séances d'éducation nécessaires dans les temps impartis.
- Développer une communication responsable entre soignants et parents/patients qui permette d'anticiper les décisions de traitement afin de prévenir le déclin ;
- Mobiliser et convaincre au-delà du micro-système pour adapter les ressources aux besoins du centre.

Au-delà de l'amélioration des processus de prise en charge, la démarche qualité construit une dynamique de coopération entre « des parents/patients informés et activés et des soignants préparés et proactifs » pour un système de coproduction des soins [4].

Remerciements

Tous mes remerciements au Dr Valérie David pour sa relecture et ses avis.

Références

- [1] Lévinas E. Le temps et l'autre. Paris, PUF, 1983.
- [2] Stevens DP, Marshall BC. Ten years of improvement innovation in cystic fibrosis care: A decade of healthcare improvement in cystic fibrosis: lessons for other chronic diseases. *BMJ Qual Saf* 2014;23 Suppl 1:i1-2.
- [3] Nelson EC, Batalden PB, Godfrey MM. Quality by Design: A clinical microsystems approach. San Francisco, Jossey-Bass, 2007.
- [4] Sabadosa KA, Batalden PB. Ten years of improvement innovation in cystic fibrosis care: The interdependent roles of patients, families and professionals in cystic fibrosis: a system for the coproduction of healthcare and its improvement. *BMJ Qual Saf* 2014; 23 Suppl 1:i90-i4.

Pratiques de sédation et d'analgésie dans les unités de réanimation néonatale européennes

R. Carbajal^{a*}, M. Eriksson^b, E. Courtois^a, K.J.S. Anand^c

^aUrgences pédiatriques, AP-HP, Hôpital Armand-Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France

^bCentre for health care sciences, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden

^cDepartment of pediatrics Critical Care Medicine Division, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, USA

Le soulagement de la douleur est un droit humain fondamental quel que soit l'âge. Les nouveau-nés ressentent la douleur [1] et il a été démontré que les nouveau-nés prématurés sont plus vulnérables à la douleur que les nourrissons plus âgés [2]. Les nouveau-nés prématurés les plus vulnérables sont précisément ceux qui sont le plus exposés à la douleur. Les nouveau-nés admis en unité de réanimation néonatale subissent des dizaines voire des centaines de gestes douloureux pendant leur séjour [3]. Ces gestes douloureux incluent, pour la plupart des nouveau-nés hospitalisés en réanimation, l'intubation trachéale suivie de la ventilation mécanique. La douleur et le stress qui sont induits par la ventilation mécanique aussi bien que par les gestes répétés ou les pathologies douloureuses, ont conduit les équipes médicales à utiliser la sédation et l'analgésie chez les nouveau-nés admis en réanimation. La subjectivité et la difficulté inhérente à la mesure de la douleur en néonatalogie ont probablement contribué à des différences importantes en matière de sédation et d'analgésie. À ce jour, ces pratiques ont rarement été étudiées.

La douleur et le stress subis pendant la période néonatale peuvent avoir des conséquences délétères à court et à long terme [4,5]. Certaines de ces conséquences ont été diminuées grâce à l'utilisation des traitements analgésiques adéquats. Les données actuelles montrent la nécessité de donner une sédation et une analgésie adéquate au nouveau-né ventilé [6].

Au niveau international [7] et national [8], il existe des recommandations pour promouvoir l'utilisation des analgésiques au sein de la population néonatale. Ces recommandations stipulent que les unités qui procurent des soins aux nouveau-nés devraient développer et implanter des recommandations concernant la douleur du nouveau-né. Cependant, la littérature existante est encore contradictoire par rapport à la sédation et à l'analgésie des nouveau-nés ventilés. Les données actuelles indiquent qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander l'utilisation systématique des opioïdes chez les nouveau-nés sous ventilation mécanique et que les opioïdes doivent être utilisés au cas par cas [9].

Une étude européenne épidémiologique observationnelle a récemment déterminé les pratiques de sédation analgésie dans les unités de réanimation néonatale en Europe [10].

Les résultats préliminaires de cette étude ont été présentés au 5^e congrès de l'*European Academy of Paediatric Societies* (Barcelone, Espagne, 17-21 octobre 2014). Au moment où ce texte est rédigé, la publication définitive de cette étude européenne n'a pas encore eu lieu. La présentation préliminaire signalait que sur les 6 680 nouveau-nés inclus, 2 142 ont reçu une ventilation trachéale, 1 496 ont reçu une ventilation non invasive et 3 042 étaient en ventilation spontanée. Au total, les nouveau-nés en ventilation trachéale [81,5 % (n = 1 746)] ont reçu plus de sédatifs et d'analgésiques que les nouveau-nés en ventilation non invasive [17,8 % (n = 266)] et les nouveau-nés en ventilation spontanée [9,3 % (n = 282) ; p < 0,001]. La Fig. 1 montre le taux de sédation analgésie par pays et par mode d'administration.

Cette étude a montré que la plupart des nouveau-nés ventilés mais peu de nouveau-nés non ventilés reçoivent une sédation analgésie dans les services de réanimation européens. D'importantes variations existent entre les pays concernant les taux d'utilisation de sédatifs et d'analgésiques et le mode d'administration (continu, bolus ou les deux).

Références

- [1] Bhutta AT, Anand KJ. Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002;29:357-72.
- [2] Fitzgerald M, Millard C, MacIntosh N. Hyperalgesia in premature infants. *Lancet* 1988;1:292.
- [3] Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008;300:60-70.
- [4] Taddio A, Katz J, Illersich AL, et al. Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997;349:599-603.
- [5] Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J* 2013;4:e0025.

*Correspondance :
ricardo.carbajal@trs.aphp.fr

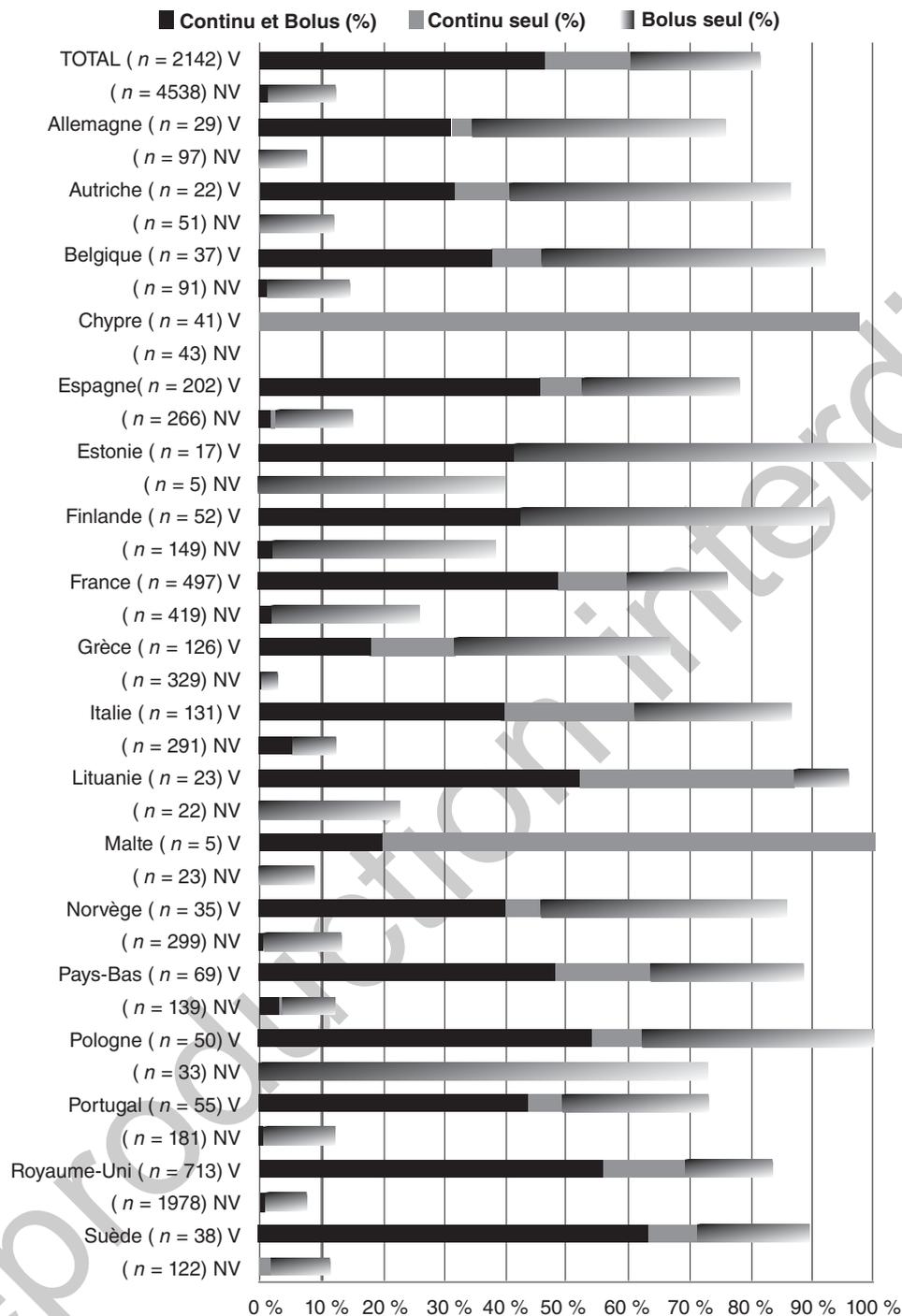


Figure 1
Taux de sédation/analgésie chez les 2 142 nouveau-nés ventilés (V) et les 4 538 nouveau-nés non ventilés (NV) admis en réanimation néonatale dans 18 pays européens

[6] Aranda JV, Carlo W, Hummel P, et al. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. Clin Ther 2005;27:877-99.

[7] Batton DG, Barrington KJ, Wallman C, et al ; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update. Pediatrics 2006;118:2231-41.

[8] AFSSAPS. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. [cité 1 déc 2013]. Disponible sur: http://pediadol.org/IMG/pdf/Afssaps_reco.pdf.

[9] Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010;95:F241-51.

[10] Carbajal R, Eriksson M, Courtois E et al. Sedation and analgesia for neonates in NICUs across Europe: the EUROPAIN survey. Abstract. Arch Dis Child 2014;99:Suppl 2 A64.

Évaluation de la douleur du nouveau-né : pourquoi, comment ?

E. Walter-Nicolet

Service de néonatalogie, hôpital Saint Joseph – Association pour le Traitement de la Douleur de l'Enfant, Pédiadol, 185, rue Raymond Losserand, 75014 Paris, France

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en rapport avec une lésion tissulaire réelle ou potentielle. Cette définition est mal adaptée aux nouveau-nés qui ne possèdent pas l'apprentissage nécessaire pour identifier la douleur, mais les altérations comportementales dues à la douleur peuvent être considérées comme des équivalents d'expression verbale.

Il existe plusieurs types de douleur : les douleurs aiguës liées à un processus organique (infectieux, inflammatoire, tumoral...) c'est-à-dire les douleurs « maladie » ayant un rôle de signal d'alarme pour l'organisme; les douleurs aiguës provoquées par les soins, les plus fréquentes, ainsi que l'attestent plusieurs études épidémiologiques en néonatalogie ; enfin les douleurs prolongées, secondaires aux précédentes lorsque celles-ci ont été insuffisamment prévenues et/ou traitées. Chaque type de douleur devrait faire l'objet d'une évaluation rigoureuse avec une échelle adaptée à l'âge de l'enfant et à la pathologie afin de proposer le traitement le plus approprié au patient.

1. Buts de l'évaluation

Les buts de l'évaluation sont d'aider à diagnostiquer et décrire la douleur et les facteurs qui l'influencent, déterminer la nécessité d'un traitement et évaluer son efficacité, homogénéiser les pratiques, déterminer l'impact des interventions sur le devenir de l'enfant. L'évaluation de la douleur doit être faite par des échelles spécifiques, outils validés scientifiquement après un long travail d'élaboration et de validation. Certains examens paracliniques, toujours complémentaires et non suffisants, peuvent aussi être utilisés.

2. Les différentes échelles et outils paracliniques

La douleur peut être évaluée par des échelles unidimensionnelles (indicateurs physiologiques ou comportementaux) ou multidimensionnelles (associant les 2). Pour le nouveau-né, il ne peut qu'y avoir d'hétéro-évaluation. Quelques échelles utilisées

en néonatalogie sont multidimensionnelles et incluent des indicateurs physiologiques et comportementaux dont l'expression faciale qui semble être la plus sensible et fournir les informations les plus spécifiques. Certaines réponses à la douleur ne nécessitent pas de structure corticale (exemple : élévation de la fréquence cardiaque, retrait du membre...), et souvent, les mesures de nociception sont utilisées pour approcher la douleur. Bien qu'il existe plus de 40 échelles validées en néonatalogie, il n'y a pas à ce jour de consensus sur la meilleure échelle à utiliser pour évaluer la douleur.

En France, les 3 échelles principalement utilisées sont :

- **Pour la douleur aiguë provoquée par un soin** : l'échelle Douleur Aiguë du Nouveau-né (DAN), échelle comportementale validée chez le nouveau-né prématuré et à terme.
- **Pour la douleur prolongée en unité de soins intensifs, le stress et l'inconfort** : l'échelle comportementale d'Évaluation de la Douleur et Inconfort du Nouveau-né (EDIN).
- **Pour la douleur aiguë et/ou prolongée en réanimation (enfant ventilé)** : les échelles COMFORT (multidimensionnelle), COMFORT-behavior ou COMFORT-néo (comportementales). Ces échelles permettent aussi d'évaluer la profondeur de sédation.

Certains outils paracliniques (spectroscopie proche de l'infrarouge (NIRS), variabilité de la fréquence cardiaque (VFC), conductance cutanée (SC)) peuvent aider à monitorer la douleur, en particulier dans les situations difficiles : inaccessibilité/difficultés d'observation, situations cliniques sources possibles d'inconfort (ventilation), discordance observation/situation clinique, évaluation des traitements antalgiques mis en œuvre etc... L'activité corticale cérébrale est associée à une augmentation localisée du débit sanguin cérébral. La NIRS permet de mesurer des variations régionales dans l'oxygénation tissulaire, témoin d'une activité neuronale sous jacente. Plusieurs études ont montré qu'un stimulus douloureux entraînait une réponse corticale dès 25 semaines d'aménorrhée. La VFC est une méthode connue et non invasive pour mesurer la régulation du système cardiovasculaire par le système nerveux autonome. Cette analyse est basée sur le principe selon lequel les fluctuations du rythme cardiaque sont le reflet de l'activité des systèmes sympathiques et parasympathiques, principales composantes du système nerveux autonome. Chez l'adulte, les phénomènes douloureux, de peur ou d'anxiété sont accompagnés d'une diminution de la VFC dans les hautes fréquences, indiquant une diminution du tonus vagal au cours de stimuli ou d'émotions déplaisants. Pendant une intervention chirurgicale, la VFC est corrélée à la

balance entre nociception et niveau d'analgésie. Chez l'enfant, une diminution significative de la puissance spectrale dans les hautes fréquences a été observée au cours d'actes chirurgicaux douloureux suggérant une diminution de l'influence parasympathique au cours des stimuli nociceptifs. La VFC a été évaluée chez des nouveau-nés admis après un geste chirurgical. L'indice mesuré était significativement plus bas chez les enfants qui avaient un score de douleur (EDIN) élevé. L'évaluation de l'activité parasympathique par l'analyse de la VFC peut être considérée comme un indicateur de douleur prolongée et/ou d'inconfort du nouveau-né. Enfin, lors d'un stress, le système sympathique est activé, entraînant la sécrétion de sueur par les glandes sudorales palmo-plantaires. Cela entraîne une diminution de la résistance cutanée et la conductance cutanée, mesurée à l'aide d'une électrode, augmente. Plusieurs études ont montré une corrélation entre un geste douloureux et l'augmentation de la SC, comparé à un score de douleur. Mais il semble exister une grande variabilité dans la conductance cutanée, liée notamment au degré d'hygrométrie de l'incubateur, de la maturation cutanée de l'enfant, etc.

3. Les limites de l'évaluation

L'évaluation de la douleur du nouveau-né est difficile et comporte plusieurs limites liées aux échelles elles-mêmes, au soignant qui réalise l'évaluation, au patient. Certaines échelles ont des paramètres subjectifs comme la capacité de réconfort dans l'EDIN. De même, l'appréciation du sommeil peut être difficile chez le nouveau-né, notamment chez le nouveau-né à terme les premiers jours de vie. Certaines échelles sont longues à coter et nécessitent une observation de l'enfant en dehors et pendant les soins, une lecture complète d'items parfois longs (exemple : dans EDIN : « agitation permanente : crispation des extrémités et raideur des membres ou motricité très pauvre et limitée, avec corps figé »). Une lecture trop rapide de cet item peut faire coter 0 ou 1 à l'item corps, et passer à côté d'une atonie psychomotrice par exemple. Toutes enfin, nécessitent une formation et un apprentissage.

Le choix et l'implantation d'une échelle dans un service peuvent être difficiles, et il semble raisonnable de disposer d'une seule échelle d'évaluation de la douleur aiguë et d'une seule échelle d'évaluation de la douleur prolongée par « catégorie

de malades ». En effet dans certains services les nouveau-nés côtoient des adolescents. Les échelles doivent donc être connues, choisies et adaptées à l'âge du patient à évaluer. Aucune échelle en dehors de l'échelle COMFORT, validée du nouveau-né à l'adolescent ventilé en réanimation, ne permet d'évaluer toutes les tranches d'âge, la douleur aiguë comme la douleur prolongée. Enfin, la validation d'une échelle est basée sur une variabilité inter et intra-individuelle et à des corrélations avec différents marqueurs neuro-endocriniens de douleur et de stress. Cependant, la concordance inter-juges ne reflète que l'accord entre différents soignants et exclut une erreur systématique. Il existe enfin des limites liées à l'évaluateur (personnalité, vécu propre et représentation de la douleur) et au patient. Plusieurs facteurs peuvent en effet influencer sur la réponse à la douleur comme l'âge gestationnel et l'âge postnatal, l'état neuro-comportemental, et les expériences douloureuses antérieures. La plupart des échelles ne prend pas en compte le fait que les prématurés ont une capacité limitée à maintenir une réponse physiologique et comportementale face à la douleur tandis que leur seuil de réponse est plus bas. Il y a peu d'échelles pour la douleur chronique et prolongée chez le nouveau-né, et celles-ci ne sont pas toujours adaptées (EDIN par exemple).

4. Conclusion

La douleur, comme tout paramètre clinique, devrait être systématiquement évaluée chez le nouveau-né afin d'être dépistée et traitée le cas échéant. Cette évaluation devrait avoir lieu au moins une fois par équipe, et la fréquence adaptée en fonction du score de douleur, de la situation clinique et du traitement instauré. La mise en route d'un traitement antalgique doit conduire à une réévaluation précoce de l'efficacité ou non du traitement afin de l'adapter au mieux. Tout geste invasif doit être associé à une analgésie adéquate. Tout ceci afin de prévenir des conséquences immédiates et à long terme de la douleur.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Pathologies pulmonaires du nouveau-né prématuré tardif : physiopathologie, prise en charge et prévention

E. Lopez

Service de réanimation néonatale, Hôpital Clocheville,
CHU de Tours, 49 boulevard Béranger, 37000 Tours, France

Le nombre de nouveau-nés prématurés tardifs (*late preterm*) (nés entre 34^{0/7} SA et 36^{6/7} SA) est important, puisqu'il représente en France, 4,8 % des naissances vivantes et 70 % de l'ensemble des prématurés. Ces prématurés étaient définis autrefois comme des prématurés proches du terme (*near term*) car ces enfants étaient considérés comme présentant peu de complications. Depuis, les connaissances concernant cette population se sont enrichies et les complications respiratoires se révèlent plus importantes qu'initialement estimées.

1. La prématurité tardive

1.1. Définition

La prématurité tardive est communément définie par une naissance entre 34^{0/7} SA et 36^{6/7} SA. En anglais, le terme *near term* semblait minimiser les complications possibles de cette population et a donc été abandonné au profit de *late preterm* reflétant mieux des complications dont l'incidence se situe entre celle des grands prématurés et des nouveau-nés à terme.

1.2. Épidémiologie

Aux États-Unis, l'incidence de la prématurité tardive parmi les naissances vivantes a augmenté de 6,3 % en 1981 à 9,1 % en 2005. Ils représentent 72 % de l'ensemble des prématurés et un tiers des admissions en réanimation néonatale. En France, selon l'enquête nationale périnatale, l'incidence de la prématurité tardive était de 4,8 % en 1998 et 2003 soit environ 70 % des naissances prématurées.

2. Complications respiratoires de la prématurité tardive

2.1. Développement pulmonaire des prématurés tardifs

Les prématurés tardifs présentent un poumon en phase sacculaire (phase du développement pulmonaire compris entre 24 SA et 36 SA) caractérisé par des espaces aériens périphériques larges. Les saccules sont séparés par des septa encore épais. L'interstitium est très cellulaire et son contenu en collagène et en élastine est faible. Durant cette phase, les fibroblastes pulmonaires induisent la production de matrice extracellulaire, la différenciation des cellules épithéliales et le contrôle de la production de surfactant. La quantité de surfactant pulmonaire chez le nouveau-né prématuré tardif peut donc être insuffisante et prédisposer au risque de maladie des membranes hyalines (MMH). La phase alvéolaire débute quant à elle à partir de 36 SA. De plus, à la naissance le liquide pulmonaire produit durant la vie fœtale doit être réabsorbé immédiatement et efficacement durant les premiers cycles respiratoires pour permettre une adaptation normale à la vie extra-utérine. La réabsorption post-natale de liquide pulmonaire est réalisée par les canaux épithéliaux sodiques (ENaC) dont l'expression est dépendante de l'âge gestationnel. Un nouveau prématuré tardif présentera donc une expression ENaC diminuée par rapport à un nouveau-né à terme, prédisposant au risque de détresse respiratoire transitoire (DRT). Ce poumon immature ne permet donc pas, dans certains cas, une bonne adaptation à la vie extra-utérine. La relation entre l'âge gestationnel et les complications néonatales est donc continue entre 32 SA et 36 SA, sans seuil d'âge gestationnel. Les prématurés tardifs comparés aux nouveau-nés à terme présentent une augmentation du risque de détresse respiratoire principalement due à une MMH, un trouble de résorption ou une hypertension artérielle pulmonaire.

2.2. La maladie des membranes hyalines

Une MMH est due à un déficit qualitatif et quantitatif en surfactant pulmonaire. Elle se traduit cliniquement par une détresse respiratoire : polypnée, geignement, battement des ailes du nez, signes de rétraction, cyanose. Radiologiquement, le volume

pulmonaire est petit avec un syndrome alvéolaire et un bronchogramme aérien. Elle touche préférentiellement les nouveau-nés très grands prématurés (80 % des moins de 28 SA) avec une incidence diminuant quand le terme augmente. L'incidence de MMH est de 10,5 % chez les enfants nés à 34 SA vs 0,3 % à 38 SA. Le traitement comprend un support respiratoire adapté (ventilation non invasive par pression positive continue (PPC) nasale ou ventilation endotrachéale) et l'administration de surfactant exogène. Le taux d'intubation et d'administration de surfactant exogène est de 45 % chez les prématurés tardifs présentant une détresse respiratoire.

2.3. La détresse respiratoire transitoire

Une DRT ou trouble de résorption du liquide pulmonaire est secondaire à un retard de résorption du liquide pulmonaire ou à une clairance inadéquate de liquide pulmonaire responsable d'une surcharge hydrique pulmonaire et d'une diminution de la compliance pulmonaire. Elle se définit cliniquement par une détresse respiratoire avec des signes de lutte, une oxygénodépendance et radiologiquement par un syndrome interstitiel avec un aspect en verre dépoli du parenchyme pulmonaire, un épaississement de la grande scissure et un volume pulmonaire conservé. Il s'agit d'une pathologie pulmonaire touchant préférentiellement les prématurés tardifs. L'incidence de la DRT est de 6,4 % à 34 SA vs 0,4 % à 38 SA. Le traitement comprend un support respiratoire adapté (oxygénothérapie nasale, PPC nasale ou ventilation endotrachéale). Dans une maternité de type 2, une PPC nasale en comparaison à une oxygénothérapie nasale, en assurant un meilleur contrôle de la détresse respiratoire, peut permettre d'éviter un transfert en réanimation néonatale mais elle augmente le risque de pneumothorax. Un trouble de résorption sévère peut être associé à un déficit et une dysfonction du surfactant pulmonaire nécessitant une intubation et l'administration de surfactant exogène.

2.4. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

L'HTAP chez le nouveau-né est secondaire à un défaut de diminution des résistances vasculaires pulmonaires à la naissance. Elle induit un défaut d'oxygénation par le poumon du nouveau-né. Les enfants présentent une hypoxémie avec une augmentation du risque de mortalité et de séquelles à long terme. La prématurité tardive est un facteur de risque d'HTAP. L'HTAP dans cette population peut être associée à un déficit en surfactant perturbant le rapport ventilation/perfusion. L'incidence de l'HTAP chez le prématuré de 34 SA est de 0,5 % contre 0,1 % chez le nouveau-né à 38 SA. Le traitement consiste en une ventilation mécanique adaptée et l'administration de monoxyde d'azote (NO) inhalé. L'efficacité du NO inhalé est démontrée chez le prématuré tardif présentant une HTAP, en améliorant l'oxygénation et en diminuant la durée de ventilation endotrachéale.

2.5. Support respiratoire

Les enfants nés à 34 SA, 35 SA et 36 SA nécessitent 19, 9 et 5 fois plus, respectivement, de ventilation assistée que les nouveau-nés entre 38 et 40 SA. Une étude épidémiologique française rapportait une prévalence de détresse respiratoire sévère

nécessitant d'un support ventilatoire (PPC nasale ou ventilation endotrachéale) de 19,8 % chez les 34 SA comparé à 0,28 % chez les nouveau-nés à terme.

3. Prévention des complications respiratoires de la prématurité tardive

3.1. Corticothérapie anténatale (CAN)

L'administration d'une CAN diminue le risque de MMH chez le grand prématuré en induisant la production de tous les composants du surfactant. L'efficacité d'une CAN sur la DRT peut s'expliquer par une augmentation de la clairance du liquide pulmonaire par activation des canaux sodiques épithéliaux et une stimulation des transports ioniques. Dans la population des prématurés tardifs, l'efficacité de la CAN pour prévenir les complications respiratoires n'est pas à ce jour démontrée. Une revue Cochrane publiée en 2006 a analysé les effets d'une CAN sur la maturation pulmonaire fœtale chez les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré (MAP). Une analyse en sous-groupe a été réalisée chez les prématurés de plus de 34 SA. Une diminution du risque de MMH non significative était retrouvée : 4,7 % dans le groupe contrôle vs 3,1 % dans le groupe traité (RR=0,66 (IC 95% : 0,38-1,16), p=0,15). Une étude randomisée contrôlée a porté sur les effets d'une CAN administrée chez des patientes en MAP après 34 SA sur le pronostic respiratoire de prématurés tardifs. Les auteurs n'ont pas retrouvé de diminution du risque de morbidité respiratoire (MMH et DRT) après traitement par une CAN (RR=1,12, IC 95 % : 0,74-1,70). Un essai randomisé contrôlé américain portant sur les effets d'une CAN sur le pronostic respiratoire des prématurés tardifs est actuellement en cours (*ALPS trial*). La prévision de recrutement est de 2 800 patientes. Les résultats sont attendus durant l'année 2015.

3.2. Terme des césariennes programmées

La réalisation d'une césarienne programmée après 39SA a prouvé son efficacité en termes de prévention des détresses respiratoires du nouveau-né.

4. Conclusions

Le poumon du prématuré tardif est immature en termes de production de surfactant pulmonaire ou de réabsorption de liquide pulmonaire. Les prématurés tardifs présentent donc un risque de développer des complications respiratoires. Il n'y a actuellement pas de preuves formelles permettant de recommander l'administration d'une CAN en cas de MAP à plus de 34 SA. Un moyen de prévention de ces complications respiratoires est d'attendre 39 SA avant de pratiquer une césarienne programmée.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Modalités non invasives d'instillation du surfactant exogène

P. Pladys*, P. Berneau, A. Beuchée

Service de pédiatrie, néonatalogie et CIC1414, CHU, Rennes 35000, France

Les défauts de synthèse et de sécrétion du surfactant liés à la prématurité sont l'une des principales causes de détresse respiratoire du prématuré. L'administration de surfactant exogène se fait par intubation trachéale. De nouvelles méthodes d'administration ayant essentiellement comme objectif de diminuer l'invasivité des procédures d'instillation sont actuellement disponibles. Les avantages attendus sont une diminution de l'exposition à la ventilation mécanique et des effets secondaires attenants. Cette nouvelle approche conduit à une réévaluation des pratiques et à de nouvelles questions concernant notamment les indications respectives des différentes méthodes de prise en charge respiratoire du prématuré, les doses de surfactant nécessaires et les techniques de sédation-analgésie utilisables. De nombreuses études de qualité ont largement démontré que l'utilisation du surfactant dans l'indication de détresse respiratoire du prématuré pouvait avoir des effets bénéfiques sur la mortalité et différents aspects du pronostic. Les indications et les modalités d'administration ont évolué au cours du temps. Parmi les changements notables influençant ces indications, on retient notamment les données des études comparant les administrations curatives et prophylactiques, la généralisation de la corticothérapie anténatale, les nouvelles approches en salle de naissance telles que les techniques de stabilisation de la capacité résiduelle fonctionnelle (insufflateur manuel...) et les méthodes de pression positive continue (CPAP) ou de ventilation non invasive. Dans les années 1990 alors que la corticothérapie anténatale n'était pas encore généralisée et que la prise en charge en salle de naissance était moins bien standardisée qu'actuellement, les études retrouvaient un bénéfice plus important à l'administration prophylactique du surfactant qu'à l'administration curative. Ce bénéfice n'est plus retrouvé dans les études plus récentes (Etudes Coin, Curpap, Support, Dunn) où l'attitude consistant à initier la prise en charge avec une pression positive continue précocement en salle de naissance et à n'utiliser le surfactant que pour les prématurés avec détresse respiratoire nécessitant intubation a été associée à un moindre risque de développer une dysplasie broncho-pulmonaire ou de décès (risque relatif à 0,88 avec intervalle de confiance à 95 % de 0,76-0,98 dans une méta-analyse de 2012). Avec ces méthodes, plus de la moitié des enfants nécessite cependant encore le recours à l'intubation. A la suite de

l'ensemble des travaux concernant le surfactant la plupart des auteurs s'accordent sur les points suivants :

- les prématurés intubés pour syndrome de détresse respiratoire doivent bénéficier de surfactant ;
- l'administration de surfactant est d'autant plus efficace qu'elle est effectuée tôt (au moins dans les 2 premières heures de vie et si possible dès la salle de naissance) ;
- les possibilités de prise en charge ventilatoire à envisager après un traitement prophylactique par surfactant exogène incluent un sevrage et une extubation très rapides suivis d'une ventilation spontanée en pression positive continue.

La technique « Insure » (séquence rapide d'intubation-instillation de surfactant-extubation-mise sous pression positive continue) devrait en théorie permettre de répondre à ces objectifs mais les études réalisées ne montrent qu'une diminution de la durée de ventilation mécanique sans autre avantage net en comparaison aux autres approches. Une hypothèse pour expliquer ceci pourrait être la persistance d'une ventilation sur tube liée à un retard à l'extubation qui pourrait favoriser les volo-baro-traumatismes. Les facteurs potentiellement favorisant ce retard à l'extubation sont multiples : attente de réversion d'effets de la sédation-analgésie, attente de stabilisation de la situation respiratoire, prise de contact du nouveau-né et de sa famille, nécessité de pose de voie d'abord veineuse, transfert avant extubation....

D'autres techniques sont actuellement à l'étude pour limiter les morbidités liées aux complications de l'intubation et de la ventilation mécanique. Les études concernant l'administration de surfactant par aérosolisation, l'instillation pharyngée ou guidée par masque laryngée sont encore trop préliminaires pour pouvoir être discutées dans un cadre de conduite à tenir. Les études utilisant des cathéters fins flexibles ou semi-rigides par voie buccale ou nasale, pour effectuer l'instillation endo-trachéale de surfactant, gagnent actuellement en popularité (plus de 1 500 nouveau-nés traités par la technique en Allemagne) avec des résultats encourageants.

Kattwinkel et al ont décrit en 2004 l'instillation du surfactant en naso-pharyngé. Le protocole initial consistait en l'administration du surfactant dès que la tête de l'enfant arrivait au niveau du périnée ou lors de l'incision au cours de la césarienne. Le surfactant était instillé au niveau du pharynx postérieur sous laryngoscopie. Cette technique testée sur une vingtaine de nouveau-né semblait montrer une certaine efficacité mais n'a pas été évaluée depuis. La même équipe a testé dans une étude pilote en 2013 l'administration du surfactant en utilisant un

*Correspondance :
patrick.pladys@chu-rennes.fr

masque laryngé chez des prématurés pesant plus de 1 200 g avec détresse respiratoire. Le résultat était une réduction des besoins en oxygène dans les 12 heures suivant la procédure. Les effets secondaires décrits étaient des hypoxies ou bradycardies, un laryngospasme ou une mauvaise position du masque laryngé. Le surfactant a également été administré par nébulisation *via* un aérosol sans effet significatif sur la survenue de dysplasie broncho-pulmonaire, ni sur les autres paramètres ventilatoires, mais il est possible que la technique puisse être améliorée (dose de surfactant, type d'aérosolisation...).

Au cours des 10 dernières années, des techniques d'administration dites mini-invasives se sont développées, avec l'apparition d'un nouveau concept dit « LISA » (*Less Invasive Surfactant Administration*). Après stabilisation respiratoire par la mise en place précoce d'une ventilation en pression positive continue, une sonde gastrique (de petit diamètre) ou un cathéter artériel sont introduits en intra-trachéal. Les équipes allemandes utilisent préférentiellement des cathéters en polyéthylène (sonde gastrique) ou silicone (sonde urinaire) alors que l'équipe australienne utilise un cathéter artériel semi-rigide par voie buccale, dont le principal avantage est de ne pas avoir besoin d'un recours à une pince de Magill. Une fois la sonde introduite, elle est sécurisée, puis le surfactant est administré sur 1 à 3 minutes. Suite à l'injection, la sonde est retirée et un relais avec une pression positive est mis en place.

Les premiers essais contrôlés randomisés (« *AMV trial* » et « *Take care study* ») ont inclus des prématurés de 26-28 semaines d'aménorrhée (SA) et de <32SA respectivement en comparaison de la ventilation en pression positive continue précoce ou de l'Insure. Les résultats montrent une diminution des taux de ventilation dans les premières 72 heures et une diminution des taux de ventilation mécanique ou de dysplasie broncho-pulmonaire. L'instillation mini-invasive de surfactant semble également utilisable chez les extrêmes prématurés avec une diminution des complications (« *NINSAPP study* »).

Cette méthode a été introduite à Rennes depuis Mai 2011 avec une technique stabilisée et considérée comme maîtrisée depuis Mai 2012. Elle concerne actuellement 2/3 des prématurés de moins de 30 SA. Elle est indiquée chez les grands prématurés présentant une détresse respiratoire modérée liée à l'immatrité avec $FiO_2 < 60\%$ ayant eu une adaptation initiale à la vie extra-utérine ne nécessitant pas de mesures de réanimation cardio-respiratoire avancées. L'instillation se fait en moyenne à 30 minutes de vie par voie naso-trachéale sur un nouveau-né préalablement perfusé en sédation vigile, avec maintien d'une ventilation spontanée (Kétamine IV) sous pression positive continue maintenue au masque *via* un insufflateur manuel. Le taux d'intubation secondaire sur les 46 premiers prématurés de 25-29 SA pris en charge est de 22 % (10/46). Cette réintubation s'est faite en moyenne 24 heures après la procédure (3 cas dans la première heure). L'introduction de la technique a été, dans l'expérience rennaise, associée à une diminution des durées de ventilation mécanique et à une diminution d'une semaine de la durée du support ventilatoire, avec une tendance à la diminution du risque de dysplasie broncho-pulmonaire en analyse multivariée ($p = 0,09$).

Au total les méthodes dites mini-invasives d'instillation de surfactant en ventilation spontanée semblent entraîner une diminution des besoins de ventilation mécanique et une amélioration du pronostic respiratoire en cas de détresse respiratoire du prématuré. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour confirmer ce bénéfice, préciser les indications, le timing et les doses nécessaires. La procédure optimale n'est pas non plus bien définie notamment en terme de sédation-analgésie.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

La nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire : physiopathologie, traitement, prévention

P.-H. Jarreau*, E. Zana-Taieb, A. Maillard

Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, site Cochin. Université Paris Descartes. Département Hospitalo-Universitaire « Risques et Grossesse ». Fondation Premup, France

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) a été décrite initialement à la fin des années 1960 comme la principale séquelle respiratoire des grands prématurés. C'est une pathologie respiratoire chronique définie par la nécessité d'un apport en oxygène d'au moins 28 jours, l'évaluation de l'état respiratoire à 36 semaines d'âge post-menstruel (SA), caractérisant sa gravité et étant mieux corrélée au devenir respiratoire à moyen et long terme. Les enfants les plus sévèrement atteints sont en effet exposés à des réhospitalisations multiples pendant les 2 premières années de vie, le plus souvent de cause respiratoire. A long terme, leur fonction respiratoire peut-être altérée. Enfin, la DBP a des conséquences sur le développement neurologique. C'est avant tout une pathologie de la grande prématurité. La DBP survient chez environ 10 % à 25 % de ces enfants en Europe, ce taux semblant un peu plus élevé en Amérique du Nord. Dans la dernière étude EPIPAGE 2, le taux de DBP sévère est d'environ 25 % chez les 23-26 SA et de 5 % chez les 27-31. Longtemps considérée comme la conséquence de la prise en charge des détresses respiratoires néonatales, les progrès réalisés n'ont pas apporté de diminution spectaculaire de sa fréquence, en partie en raison de la survie d'enfants de plus en plus immatures, mais avec une modification de la présentation clinique et des lésions observées. Ceci est à l'origine du concept de « nouvelle » DBP. Il existe néanmoins de nombreux points communs entre les formes « ancienne » et « nouvelle », qui sont caractérisées par un arrêt de l'alvéolisation.

A côté de l'importance de l'immaturité pulmonaire, il faut souligner l'importance de l'hypotrophie, le rôle des phénomènes inflammatoires locaux qui sont la voie finale commune de la majeure partie des agressions, et d'une possible prédisposition génétique.

Les stratégies proposées pour la prévention de la DBP découlent directement des facteurs de risque. Il est néanmoins difficile de distinguer le « préventif » du curatif. Le diagnostic n'étant fait que tardivement, tout traitement précédant l'âge du diagnostic devrait être considéré comme préventif. La réalité est évidemment autre. L'évolution d'un enfant vers une DBP est habituellement prévisible et les traitements qui peuvent être proposés sont autant préventifs que curatifs (visant par exemple à hâter l'extubation, ce qui est tout autant curatif – sevrage de la ventilation mécanique – que préventif des lésions induites par une ventilation prolongée).

1. Prise en charge anté-natale et post-natale immédiate

1.1. Corticothérapie anté-natale

Traitement essentiel lors d'une menace d'accouchement prématuré, son efficacité en prévention de la maladie des membranes hyalines et de la mortalité néonatale a été très largement démontrée. En revanche, les données des études sont contradictoires sur la prévention de la DBP et les méta-analyses ne font pas clairement ressortir d'effet bénéfique, même si des différences peuvent être observées suivant le type de corticoïde utilisé.

1.2. Antibiothérapie anté-natale

L'infection/inflammation anté-natale a été évoquée comme l'un des facteurs d'évolution vers la DBP. Peu d'essais sur l'effet préventif d'une antibiothérapie prénatale ont été réalisés, les plus importants étant les essais ORACLE en cas de rupture prématurée des membranes qui n'ont pas été clairement concluants.

1.3. Ventilation en salle de naissance

L'optimisation de la prise en charge en salle de travail est probablement l'un des facteurs de prévention d'une évolution vers la DBP, les lésions pulmonaires pouvant être induites dès les premières minutes de vie. Les principes reposent sur la limitation des volumes courants, l'utilisation d'une inspiration prolongée à haute pression pour établir la CRF et l'application précoce d'une CPAP.

2. Amélioration de la prise en charge respiratoire

2.1. Surfactants exogènes

Apport majeur de la prise en charge des nouveau-nés prématurés, les surfactants exogènes, ont une efficacité pour la prévention de la DBP (ou de l'indice composite DBP ou décès). Cette efficacité est plus marquée lorsque le surfactant est administré tôt, avant 2 heures de vie. L'administration prophylactique en revanche n'est plus recommandée, au profit d'une CPAP (pression positive continue) précoce et d'une administration sélective rapide si nécessaire. Trois études récentes montrent que l'utilisation d'une CPAP précoce avec du surfactant curatif donne des résultats identiques en termes de DBP par rapport à l'administration prophylactique de surfactant.

*Correspondance :
pierre-henri.jarreau@cch.aphp.fr

2.2. Oxygénothérapie

L'oxygène est un facteur de risque bien connu d'évolution vers la DBP. En pratique, il est essentiel d'adapter la FiO_2 de chaque enfant, et donc de disposer d'un oxymètre de pouls dès que de l'oxygène est administré (donc en salle de naissance) avec pour but d'éviter une SpO_2 supérieure à 93 % et les variations rapides de la FiO_2 . En cours d'hospitalisation, l'apport d'oxygène nécessaire est plus difficile à déterminer, des cibles basses de saturation étant associées à moins de DBP et de rétinopathies, mais également à une augmentation de la mortalité.

2.3. Stratégies ventilatoires

Plusieurs approches ont été proposées, mais peu d'entre elles ont montré une efficacité. L'OHF, dans la dernière Cochrane montre une efficacité modeste et n'est pas recommandée. La ventilation en volume garanti pourrait apporter un bénéfice. La CPAP nasale n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les essais randomisés.

2.4. Corticothérapie post-natale

La réaction inflammatoire du poumon étant probablement l'un des facteurs importants d'évolution vers la DBP, il était logique d'utiliser les anti-inflammatoires majeurs que sont les corticoïdes. La dexaméthasone (DXM) postnatale réduit les besoins de ventilation mécanique à 28 jours de vie et à 36 SA d'APM, réduit l'incidence de la DBP, mais ne s'accompagne pas d'une réduction de l'oxygénéodépendance à terme ou d'une réduction de la mortalité néonatale. En revanche, le suivi à plus long terme a démontré que la DXM induisait des troubles neurologiques à type de paralysie cérébrale et de rétinopathie de la prématurité. Ces résultats ont conduit à des recommandations nationales et internationales préconisant de ne plus utiliser de corticothérapie systémique post-natale sauf cas particulier. Un choix alternatif pourrait être l'utilisation de corticoïdes inhalés, qui n'ont pas jusqu'à présent démontré leur efficacité. Deux essais randomisés préventifs, l'un utilisant l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie systémique, l'autre du budésonide par voie inhalée viennent de donner des résultats positifs à court terme, mais les résultats à long terme sont attendus.

2.5. Monoxyde d'azote (NO) inhalé

Le NO, en dehors de son efficacité reconnue pour le traitement des hypertension artérielles pulmonaires persistantes du nouveau-né, est une des pistes proposées pour le traitement préventif de la DBP. Son utilisation repose sur des bases physiopathologiques solides, mais les essais cliniques ne concluent pas à son efficacité et la méta-analyse sur le sujet conclut que l'utilisation du NO en prévention de la DBP n'est pas actuellement recommandée.

3. Caféine

La caféine est probablement le traitement le plus fréquemment prescrit chez le nouveau-né prématuré, essentiellement pour la prévention des apnées d'origine centrale. Une grande étude visant essentiellement à évaluer les effets à long terme a montré un bénéfice respiratoire (taux de DBP définie à 36 SA d'APM, 36,3 % dans le groupe caféine *versus* 46,9 % dans le groupe placebo). Les enfants revus entre 18 et 21 mois présentaient également un meilleur devenir neurologique dans le groupe caféine.

4. Prises en charge autres que respiratoires

4.1. Fermeture du canal artériel

Bien que la persistance du canal artériel soit associée à la DBP, le traitement de celui-ci, qu'il soit médical (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) ou chirurgical, n'a pas clairement prouvé son efficacité dans la prévention de la DBP. Il est probable que les indications du traitement doivent être affinées.

4.2. Restriction hydrique, diurétiques

Si l'association fonction pulmonaire altérée ou DBP, et apports hydriques importants a été relevée à plusieurs reprises, l'efficacité d'une restriction hydrique modérée n'a pas été prouvée pour la prévention de la DBP, pas plus que celle des diurétiques, qui semblent néanmoins améliorer la fonction pulmonaire chez les enfants dysplasiques.

4.3. Antibiotiques

L'association infection bactérienne ou colonisation de l'appareil respiratoire et DBP est rapportée mais la prévention de la DBP par une antibiothérapie adaptée a été peu étudiée, sauf pour *Ureaplasma urealyticum*. La présence de ce germe dans les voies aériennes est, en association avec d'autres éléments comme la ventilation mécanique, un facteur de risque d'évolution vers la DBP, mais aucune étude n'a démontré que son traitement prévenait la DBP.

4.4. Vitamine A

C'est l'un des moyens de prévention ayant fait la preuve de son efficacité. Le bénéfice est modeste et le mode d'administration et la dose restreignent souvent son utilisation.

4.5. Bronchodilatateurs et anti-allergiques inhalés

Ces traitements ont été explorés dans des études déjà anciennes et n'ont pas démontré d'effet préventif sur la DBP.

5. En conclusion : peut-on prévenir la DBP ?

Le clinicien expérimenté observe tous les jours combien la « nouvelle dysplasie » est différente de « l'ancienne » : moindre sévérité, rareté des ventilations mécaniques endotrachéales prolongées, rareté de la DBP dans les populations de plus de 28 semaines témoignant de la moindre iatrogénie de nos prises en charge. Mais dans une pathologie dominée par le terrain (la très grande prématurité), il est très difficile de montrer qu'une intervention unique et très spécifique puisse avoir un effet. C'est pourquoi, en contraste avec l'évolution clinique, certains traitements n'apparaissent pas comme efficaces dans les essais randomisés.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Devenir respiratoire à long terme des prématurés : implications pour le suivi

C. Delacourt

Service de Pneumologie Pédiatrique ; Centre de Référence des Maladies Respiratoires Rares de l'enfant ; Centre de Ressource et de Compétence pour la Mucoviscidose, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149-161 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Le développement pulmonaire est un processus continu, débutant à la quatrième semaine de gestation et se poursuivant largement après la naissance avec la multiplication des alvéoles matures. Les structures du poumon distal, qui permettent les échanges gazeux, mûrissent progressivement à partir de 22-24 semaines d'aménorrhée (SA), au cours des stades sacculaires puis alvéolaires. Jusqu'à la naissance, cette maturation se fait en milieu liquide et hypoxique, avec un faible débit vasculaire pulmonaire. La naissance prématurée induit par elle-même, indépendamment des soins de réanimation, une rupture des conditions harmonieuses de développement, en exposant brutalement le poumon immature à un environnement aérien, riche en oxygène, et à une augmentation rapide du débit vasculaire pulmonaire. À elle-seule, la naissance prématurée crée donc les conditions d'une rupture du développement pulmonaire normal. Les soins nécessités par cette naissance prématurée (ventilation, oxygénothérapie), ainsi que les complications de ces soins (réponse inflammatoire, infection) vont contribuer à aggraver les conséquences de la seule prématurité sur le développement pulmonaire. Ce bref rappel permet de comprendre les 3 principales conclusions issues des différentes études du devenir respiratoire à moyen et long terme des enfants nés prématurés :

- La grande prématurité, avec ou sans dysplasie bronchopulmonaire (DBP), s'accompagne d'une augmentation significative de la morbidité respiratoire, et d'une altération définitive des fonctions respiratoires.
- La DBP est un facteur aggravant pour le pronostic à moyen et long terme.
- Les conséquences respiratoires à moyen et long terme ne semblent pas modifiées chez les enfants ayant bénéficié de soins néonataux optimaux.

1. Morbidité respiratoire à moyen et long terme

Les exacerbations respiratoires sifflantes sont significativement plus fréquentes chez les enfants nés prématurés, au moins jusqu'à l'adolescence. Le risque d'exacerbation viro-induite au

cours des 2 premières années était déjà parfaitement connu. Ce risque persiste bien après les 2 premières années. Plusieurs données épidémiologiques témoignent du lien étroit entre âge gestationnel et risque de wheezing ultérieur. De façon indirecte, le registre suédois d'assurance-maladie montre, à partir de plus de 765 000 données, un lien très significatif entre l'âge gestationnel et le risque « d'asthme » entre 2 et 11 ans. Ce risque est significatif même pour une prématurité très modérée : le pourcentage d'enfants avec asthme est de 5 % chez les enfants nés aux termes de 39 à 41 SA, et augmente à 8 % chez ceux nés aux termes de 35-36 SA, soit un odds ratio (OR) égal à 1,43 (95 % CI, 1,39-1,47). Le risque est maximal chez les enfants nés avant 28 SA, avec 18 % d'asthme dans ce sous-groupe, soit un OR égal à 4,06 (95 % CI, 3,59-4,59). Très récemment, dans une large méta-analyse regroupant plusieurs cohortes prospectives d'enfants européens (147 000 enfants analysés), il apparaît clairement que le risque de wheezing dans les années préscolaires, et le risque d'asthme persistant entre 5 et 10 ans sont étroitement corrélés à l'âge gestationnel. Là encore, le risque est significativement plus élevé même en cas de prématurité modérée. Comparativement aux enfants nés à terme, les prématurés avec un âge gestationnel < 28 SA ont toutefois le risque le plus élevé de wheezing préscolaire (OR = 3,87 ; 95 % CI, 2,70-5,53) ou d'asthme persistant entre 5 et 10 ans (OR = 2,92 ; 95 % CI, 1,84-4,62).

Les données chez le jeune adulte sont beaucoup moins solides, car portant sur des effectifs limités. Elles suggèrent néanmoins que ce risque persiste à l'âge adulte.

Le sur-risque de manifestations sifflantes ne semble pas diminuer avec les nouvelles générations de prématurés. Une première cohorte d'enfants nés entre 1977 et 1982, et suivis jusqu'à l'âge de 8 ans, montrait déjà une fréquence d'asthme 2,5 fois plus élevée à 8 ans chez les enfants nés avec un poids de naissance inférieur à 1 000 grammes, que chez ceux nés avec un poids de naissance > 2 500 grammes. Cette différence est la même retrouvée dans la cohorte EPIPAGE à 5 ans, ou dans la cohorte EPICURE à 11 ans.

Les mécanismes responsables de ces manifestations sifflantes ne sont pas clairement établis, mais semblent différents de ceux de l'asthme atopique. Les marqueurs d'atopie ou d'inflammation éosinophilique, classiquement associés à l'asthme de l'enfant né à terme, ne sont associés ni aux symptômes, ni au degré d'hyper-réactivité bronchique.

2. Altérations fonctionnelles respiratoires

La grande prématurité s'accompagne d'un syndrome obstructif, d'autant plus important qu'il existe une DBP. Un enfant avec DBP a une réduction moyenne de 20 % de son volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) à l'âge scolaire. En l'absence de DBP, la réduction moyenne est de 5 %. Dans ces 2 situations, cette réduction apparaît néanmoins définitive, sans récupération avec la croissance. Ce phénomène de « couloir » est bien illustré dans les quelques études ayant évalué les anciens prématurés de manière longitudinale. Il est toutefois possible qu'un rattrapage soit présent en cas de prématurité modérée.

Les progrès dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés ne se sont pas accompagnés d'amélioration de ces séquelles fonctionnelles. Les premières cohortes d'enfants nés prématurés montraient des syndromes obstructifs identiques à ceux observés dans les cohortes les plus récentes. Il est donc probable que ce syndrome obstructif n'est pas uniquement secondaire aux lésions induites par une ventilation mécanique à forte pression, comme initialement proposé, mais plutôt le reflet d'une anomalie de la croissance des voies aériennes, directement liée à la grande prématurité.

Il existe également une diminution de la capacité de transfert du CO (TCO) chez les anciens prématurés, reflétant une hypalvéolisation persistante, avec réduction de la surface d'échange. Cette anomalie persiste à l'âge adulte, y compris en l'absence de DBP. La diminution des valeurs de TCO s'accompagne d'une réduction de la consommation maximale d'oxygène à l'effort (VO₂max), avec une corrélation significative entre altération du TCO et réduction de la VO₂max.

3. Altérations de l'imagerie

La DBP s'accompagne d'images séquellaires définitives en tomodynamométrie thoracique, toujours présentes à l'âge adulte. Les lésions associent un aspect en mosaïque, avec des zones hyperclaires et dévascularisées, des bandes de fibrose et des triangles sous-pleuraux témoignant de phénomènes de rétraction. La prévalence de ces lésions en l'absence de DBP est moins bien connue.

4. Conséquences pratiques

La meilleure connaissance des conséquences respiratoires à long terme de la grande prématurité impose 4 grandes conclusions pratiques pour le suivi de ces enfants.

- la réalisation d'une TDM chez un ancien prématuré avec des symptômes respiratoires n'a d'intérêt que si le diagnostic de DBP n'est pas certain. La mise en évidence des lésions spécifiques permet alors de contribuer au diagnostic. En revanche, si le diagnostic de DBP est certain, la TDM n'aura pas d'intérêt dans la prise en charge pratique des symptômes de l'enfant, les lésions observées n'étant pas corrélées à l'intensité des symptômes ;
- la survenue de symptômes respiratoires d'allure asthmatique chez un ancien prématuré impose une évaluation clinique et fonctionnelle. L'intérêt d'une corticothérapie inhalée est certain si une réversibilité significative du syndrome obstructif est mesurée après inhalation de bronchodilatateur. Il est beaucoup plus aléatoire en cas de syndrome obstructif non réversible, situation la plus fréquente. Un traitement d'épreuve reste licite sur une période limitée de 2 à 3 mois, avec réévaluation de l'amélioration des symptômes à la fin de cette période ;
- la limitation à l'exercice maximal entraîne une auto-dévalorisation de l'enfant. Il se perçoit souvent moins performant que ses camarades, avec une auto-réduction de la pratique sportive, toujours présente à l'âge adulte. Cette situation doit être dépistée en interrogeant l'enfant et ses parents sur la tolérance à l'effort, et en réalisant si nécessaire une épreuve d'effort. La tolérance à l'effort peut être nettement améliorée par des programmes de réentraînement à l'exercice ;
- la constitution d'un syndrome obstructif fixé pose la question de la susceptibilité aux pathologies respiratoires chroniques de l'adulte comme la **broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)**. La prévention du tabagisme actif, facteur essentiel d'initiation d'une BPCO, est donc essentielle chez ces grands prématurés.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Les régurgitations

P. Tounian

*Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, AP-HP, Hôpital Trousseau,
26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France*

La majorité des nourrissons régurgitent, particulièrement au cours du premier semestre de la vie. Lorsque ces régurgitations sont fréquentes et/ou abondantes, ou simplement lorsque le seuil de tolérance des parents est atteint, des mesures thérapeutiques peuvent être mises en place. Deux prokinétiques sont encore disponibles, la dompéridone et le béthanéchol. Le premier est inefficace et ne devrait plus être prescrit, et le second a des indications et une disponibilité limitées.

Le traitement diététique reste donc la principale arme thérapeutique, à condition de bien distinguer les mesures ayant fait la preuve de leur efficacité de celles qui relèvent de simples allégations préconçues.

1. Épaississement des repas

L'épaississement du lait (par de la caroube ou de l'amidon) réduit de manière significative la fréquence des régurgitations, mais n'a pas d'efficacité démontrée sur la réduction de l'index acide de reflux mesuré par pH-métrie [1]. Devant cette efficacité clinique et l'absence d'effets indésirables notables, cette mesure peut être considérée comme améliorant le confort des nourrissons souffrant de régurgitations et celui de leur famille. Elle doit donc être prescrite en première intention [2].

2. Fractionnement des repas

L'idée d'un fractionnement des repas en cas de régurgitations est largement répandue. Cette mesure ne doit en aucun cas être appliquée dans toutes les situations, mais être uniquement limitée aux rares nourrissons ingérant des volumes trop importants de lait lors des prises alimentaires [2]. Il est aussi important de préciser que si le fractionnement des repas semble empiriquement intéressant, aucune étude sérieuse n'en a démontré l'efficacité. Certains dénoncent même son application difficile en pratique ou les effets pervers auxquels il pourrait conduire en raison des fringales qu'il provoquerait chez les nourrissons [3].

3. Laits fermentés et laits riches en caséine

Certains industriels suggèrent que les laits fermentés (par amélioration de leur digestibilité) ou les laits dont la fraction protéique est riche en caséines (par augmentation de leur consistance) réduisent les régurgitations. Si certaines observations semblent soutenir ces allégations, aucune étude bien conduite ne les a confirmées [2]. Cet argument doit donc être utilisé avec parcimonie pour éviter les changements de lait infantile intempêtifs dont sont souvent victimes les nourrissons souffrant de troubles digestifs bénins.

4. Hydrolysat poussé de protéines du lait de vache

Des régurgitations persistantes doivent faire évoquer le diagnostic d'allergie aux protéines du lait de vache. Elles justifient donc le passage à un hydrolysat poussé de protéines du lait de vache qui constitue alors une épreuve thérapeutique qui ne sera maintenue qu'en cas d'efficacité patente [2,4]. Une étude récente a également démontré l'intérêt d'un hydrolysat poussé pré-épaissi avec de l'amidon, comparé à une formule identique non épaissie, pour réduire les régurgitations chez les nourrissons souffrant à la fois d'une allergie aux protéines du lait de vache et d'un reflux gastro-œsophagien [5].

5. Régurgitations chez les nourrissons allaités

La plupart des mesures précédentes ne sont pas applicables chez les nourrissons allaités, notamment l'épaississement du lait qui est la seule ayant montré son efficacité. Certains auteurs suggèrent que des régurgitations persistantes chez un nourrisson au sein pourraient traduire une allergie alimentaire transmise via le lait de mère [2,4]. L'exclusion du lait et des œufs du régime maternel est donc préconisée devant une telle situation [6,7]. Elle ne doit être maintenue que si elle s'avère efficace.

6. Exclusions alimentaires chez un nourrisson diversifié

De multiples exclusions alimentaires sont recommandées chez les nourrissons régurgitateurs : certains jus d'agrumes ou

les tomates en raison de leur caractère acide, le chocolat et la menthe qui diminueraient la pression du sphincter inférieur de l'œsophage ou encore les épices qui irriteraient le bas-œsophage. Il s'agit là de pures constructions imaginaires de l'esprit dont l'intérêt n'a jamais été démontré chez l'enfant [2]. Elles proviennent probablement d'observations rapportées chez l'adulte souffrant d'œsophagite et contribuent ainsi à l'adulto-morphisme qui altère la vision du reflux gastro-œsophagien du nourrisson.

7. Obésité et régurgitations

Contrairement à l'adulte, aucune étude pédiatrique n'a montré une plus grande fréquence des régurgitations ou du reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson ou le jeune enfant en surcharge pondérale. La réduction d'un excès pondéral n'est donc pas nécessaire pour diminuer les éventuelles régurgitations dont souffrirait un enfant.

Le risque d'induction d'une obésité en raison de l'enrichissement énergétique par l'amidon des formules pré-épaissies est l'autre lien parfois évoqué entre ces 2 pathologies [8]. Il s'agit d'un raisonnement non recevable dans la mesure où la régulation centrale de l'appétit, très efficace à cet âge, permet de parfaitement compenser l'éventuel excédent énergétique lié à l'ajout d'amidon [9,10].

8. Conclusion

Chez un nourrisson qui régurgite, la seule mesure diététique ayant fait la preuve de son efficacité est l'épaississement du lait. La réduction du volume des biberons chez les nourrissons voraces est une mesure empirique parfois efficace et le remplacement de la formule standard par un hydrolysate poussé de protéines du lait de vache ne doit être envisagé qu'en cas de régurgitations rebelles et invalidantes traduisant l'existence possible d'une allergie aux protéines du lait de vache.

En revanche, toutes les autres mesures diététiques (fractionnement des repas, utilisation d'un lait fermenté ou riche en

caséines, exclusion d'aliments réputés acides ou pouvant diminuer la pression du sphincter inférieur de l'œsophage, réduction pondérale d'un nourrisson obèse), trop souvent préconisées, doivent être oubliées dans l'état actuel des connaissances.

Références

- [1] Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, et al. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003502.
- [2] Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.
- [3] Vandenplas Y, Lifshitz JZ, Orenstein S, et al. Nutritional management of regurgitation in infants. *J Am Coll Nutr* 1998;17:308-16.
- [4] Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the American Academy of Pediatrics. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;131:e1684-95.
- [5] Vandenplas Y, De Greef E, ALLAR study group. Extensive protein hydrolysate formula effectively reduces regurgitation in infants with positive and negative challenge tests for cow's milk allergy. *Acta Paediatr* 2014;103:e243-50.
- [6] Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, et al. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999;134:27-32.
- [7] Vance GH, Lewis SA, Grimshaw KE, et al. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin *via* the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1318-26.
- [8] Chao HC, Vandenplas Y. Comparison of the effect of a cornstarch thickened formula and strengthened regular formula on regurgitation, gastric emptying and weight gain in infantile regurgitation. *Dis Esophagus* 2007;20:155-60.
- [9] Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med* 2013;368:446-54.
- [10] Tounian P. Programming towards childhood obesity. *Ann Nutr Metab* 2011;58 Suppl 2:30-41.

Diététique des diarrhées fonctionnelles de l'enfant

J.-P. Chouraqui

Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Couple-Enfant,
CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 9, France

Parmi les troubles fonctionnels digestifs chroniques ou récurrents de l'enfant, classés selon l'âge [1,2], les diarrhées fonctionnelles (DF) sont définies comme le passage, depuis plus de 4 semaines, de plus de 3 selles liquides ou molles par jour, en dehors des heures de sommeil, sans retentissement sur la croissance. Deux entités sont ainsi caractérisées :

- la diarrhée chronique non spécifique du jeune enfant,
- la diarrhée du syndrome de l'intestin irritable.

Ces deux syndromes représentent de très loin la principale cause de diarrhée persistante ou intermittente chez l'enfant et sont tous deux la manifestation plus ou moins précoce d'un trouble fonctionnel gastro-intestinal commun : le syndrome de l'intestin irritable (SII) [1-3]. Les différentes appellations les concernant témoignent de la méconnaissance des mécanismes en cause, qui sont multifactoriels, associant une perturbation du cycle entéro-systémique de l'eau et de la motricité intestinale, un déséquilibre de l'alimentation, une hyperperméabilité intestinale, une dysbiose notamment post-infectieuse et des facteurs psychologiques et émotionnels. Les liens entre alimentation et DF sont diversement appréciés et amènent trop souvent à limiter voire exclure abusivement certains aliments, notamment des produits laitiers et/ou le gluten, avec souvent un effet délétère sur la croissance [4]. L'ingestion d'aliments peut théoriquement influencer la réponse du système nerveux entérique et des voies ascendantes, d'une part par stimulation motrice et distension liée à l'arrivée du bol alimentaire (tel le réflexe gastro-colique) puis à la production éventuelle de gaz et de composés osmotiquement actifs par le microbiote, d'autre part par la stimulation de récepteurs sensoriels mécaniques ou chimiques sous l'action de produits de dégradation, enfin certains composants alimentaires peuvent être à l'origine d'inflammation, de stimulation de cellules immunes ou de modification de récepteurs.

1. Diarrhée chronique non spécifique du jeune enfant (DCNS)

Depuis sa description initiale en 1956 la DCNS a été désignée par des appellations diverses : « côlon irritable du jeune enfant », « *toddler's diarrhoea* », « *peas and carrots diarrhea* », « colopathie

non spécifique du jeune enfant ». Il s'agit de selles molles, parfois franchement liquides, aqueuses, souvent nauséabondes, contenant fréquemment des glaires et surtout des débris alimentaires principalement végétaux, exceptionnellement du sang. Elles sont émises exclusivement pendant les périodes d'éveil, volontiers dès le matin au réveil, par un enfant en bonne santé apparente, voire volontiers très actif [1,3,4]. Les épisodes de diarrhée sont volontiers déclenchés par une infection intercurrente, notamment ORL ou une éruption dentaire. Dans les rares cas où existe un retard pondéral, celui-ci est dû aux régimes d'exclusion intempêtes instaurés [3,4]. En outre, la plupart des auteurs incluent dans les critères diagnostiques le début entre 6 et 20 mois, et l'évolution spontanément résolutive avant 5 ans [1]. Par la suite, la diarrhée fait place dans 65 % des cas à une constipation ou à des douleurs abdominales. Aucune étude longitudinale ne permet à l'heure actuelle de connaître l'évolution à long terme et en particulier à l'âge adulte.

Dès les premières descriptions les différents auteurs ont insisté sur le rôle délétère d'une alimentation trop riche en protéines (> 4 g/kg/j), en hydrates de carbone à chaîne courte, en boissons sucrées, notamment celles riches en fructose, et d'une alimentation pauvre en graisses (< 30 % de l'apport énergétique total) [3,4]. Ces déséquilibres ont été retrouvés dans plus de 80 % des cas [4]. Après corrections des déséquilibres, les symptômes sont améliorés chez la grande majorité des patients [3,4]. La relation entre allergie alimentaire vraie et diarrhée fonctionnelle est très discutée [4].

2. Diarrhée du syndrome de l'intestin irritable

Chez l'enfant plus grand (après 4 ans), une diarrhée fonctionnelle, ayant quasiment les mêmes caractéristiques que la DCNS, s'intègre dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable (SII) [2]. Elle s'accompagne volontiers de douleurs abdominales récurrentes, de flatulence, d'envies impérieuses ou de sensation d'évacuation incomplète. L'émission de selles soulage le plus souvent la sensation douloureuse. La croissance est normale et il n'y a aucun stigmate inflammatoire ou suspicion d'organocité. Chez l'adulte présentant un SII, un certain nombre d'arguments ont fait envisager la possibilité d'une hypersensibilité au gluten, différente de l'entéropathie coeliaque, éliminée sur la négativité de la sérologie et en cas de doute la normalité de la biopsie [5,6].

Chez l'enfant une seule étude [7] envisage cette possibilité. Quinze enfants, d'âge moyen 9,6 ans, présentant des symptômes dominés par des douleurs abdominales récurrentes (80 %) et une diarrhée chronique (73 %) en relation avec l'ingestion de gluten, mais sans anticorps antitransglutaminase ni antiendomysium, l'absence de stigmates d'allergie au blé et une biopsie intestinale normale, ont un amendement des symptômes après exclusion du gluten. Cette « sensibilité » à des aliments contenant du gluten a cependant fait soupçonner à d'autres la possibilité d'une intolérance aux hydrates de carbone à chaîne courte (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols* : « FODMAP ») contenus dans les mêmes aliments [8,9]. Ces FODMAP sont omniprésents, non seulement dans les céréales (blé, orge, seigle), mais aussi dans certains légumes (ail, artichaut, betterave, chicorée, chou-fleur, échalote, fenouil, légumineuses, oignon, poireau...), et fruits (abricot, cerise, nectarine, pastèque, pêche, poire, pomme, prune...). Ils sont chez certains sujets rapidement fermentés, entraînant la production de gaz et de dérivés osmotiquement actifs, responsables de la diarrhée. Un régime pauvre en FODMAP améliore les symptômes. Le rôle d'une réelle intolérance au lactose ou au fructose est beaucoup plus discuté [4,10].

3. Conclusion

Les DF de l'enfant sont des pathologies bénignes plus ou moins chroniques ou récidivantes sans retentissement sur la croissance sauf lorsqu'un régime intempestif aboutit à une dette nutritionnelle.

Les hypothèses physiopathogéniques intègrent de manière vraisemblablement intriquée des troubles de la motricité intestinale, un déséquilibre alimentaire aux dépens de l'apport en graisses, une perturbation de la flore, et des facteurs émotionnels. Le rôle dans l'alimentation des FODMAP et peut-être du gluten reste à préciser.

Références

- [1] Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26.
- [2] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
- [3] Guiraldes E, Roessler JL. Functional diarrhea in toddlers (Chronic Nonspecific Diarrhea). In: Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N eds. *Pediatric Neurogastroenterology: Gastrointestinal motility and functional disorders in children*. Clinical gastroenterology. New York, Humana Press-Springer 2013: 355-8.
- [4] Chouraqui JP, Olives JP. Diététique des troubles fonctionnels digestifs. In: Goulet O, Vidailhet M, Turck D eds. *Alimentation de l'enfant en situations normale et pathologique*. 2^e édition. Collection Progrès en pédiatrie, Doin 2012 : 361-80.
- [5] Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev* 2014;13:472-6.
- [6] Fasano A, Sapone A, Zevallos V, et al. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-204. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.049.
- [7] Francavilla R, Cristofori F, Castellana S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *Pediatr* 2014;164:463-7.
- [8] Shepherd SJ, Halmos E, Glance S. The role of FODMAPs in irritable bowel syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:605-9.
- [9] Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, et al. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:256-66.
- [10] Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, et al. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1074-83.

Les mesures diététiques dans la constipation : toujours d'actualité ?

F. Campeotto

Hôpital Necker, AP-HP, Service de gastroentérologie et explorations fonctionnelles digestives pédiatriques, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France et Université Paris Descartes, Faculté de Pharmacie, UE4065, 4 avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

La constipation fonctionnelle de l'enfant est une pathologie bénigne au regard d'autres pathologies du tube digestif comme par exemple les maladies inflammatoires du tube digestif. Elle est communément définie par les critères de ROME III [1,2]. C'est une pathologie fréquente chez l'adulte, mais aussi chez l'enfant où la prévalence dans le monde est de 3 % [3] ; dans 17 à 40 % des cas elle débute avant l'âge d'un an [4]. C'est un sujet de préoccupation pour les parents qui finissent par consulter un pédiatre ou un médecin généraliste, car leur enfant peut se plaindre de douleurs abdominales, de douleurs au moment de l'émission des selles, de rectorragies ou d'encoprésie. Ils sont souvent très inquiets de la chronicité des symptômes.

La prise en charge recommandée actuelle est l'utilisation en première ligne des laxatifs osmotiques type polyéthylène glycol (PEG) avec ou sans électrolytes. Ils doivent être prescrits dans la prise en charge de l'impaction rectale et/ou dans le traitement d'entretien de la constipation [5].

Concernant les mesures diététiques, elles étaient jusqu'alors prescrites en premier dans la prise en charge de la constipation fonctionnelle. Il était recommandé d'augmenter les apports journaliers hydriques et les aliments riches en fibres étaient considérés comme essentiels à consommer chaque jour. Depuis la publication des recommandations de l'ESPGHAN (*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) et de la NASPGHAN (*North America Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) sur l'évaluation et le traitement de la constipation fonctionnelle de l'enfant, les mesures diététiques ont perdu leur première place dans la hiérarchie du traitement de la constipation fonctionnelle [5].

Dans cette revue, tous les aspects de la constipation sont détaillés et notamment la prise en charge non pharmacologique de la constipation fonctionnelle, en particulier la diététique. Il existe 111 études concernant l'utilisation des fibres dans le traitement de la constipation. Il en ressort que, comparée à la prise d'un placebo, la supplémentation en fibres dans l'alimentation n'est pas plus efficace [6,7] et que, comparé à la prise de lactulose, l'apport de fibres n'est pas plus performant.

Par ailleurs, les fibres n'augmentent pas significativement le péristaltisme intestinal. Les résultats ne sont pas en faveur de l'utilisation des fibres dans le traitement de la constipation fonctionnelle [5].

Il existe 166 études dont 2 revues systématiques concernant les eaux de boisson. Les résultats ne sont pas en faveur de l'augmentation de la quantité journalière des eaux de boisson dans le traitement de la constipation fonctionnelle quelle que soit leur osmolarité [5-8].

Il existe 153 études incluant 4 revues systématiques concernant la supplémentation en probiotiques et en prébiotiques dans l'alimentation quotidienne. Aucune preuve n'a été trouvée en faveur de l'utilisation des probiotiques et des prébiotiques. Plusieurs études randomisées en double aveugle contre placebo n'ont pas montré l'efficacité de ces suppléments alimentaires [9].

Enfin, concernant l'allergie aux protéines de lait de vache, les experts soulignent le lien possible avec la constipation fonctionnelle et recommandent un essai d'éviction des protéines de lait de vache sur une période de 2 à 4 semaines dans les cas de constipation persistante après 3 semaines de traitement bien conduit avec du PEG [5,10].

En conclusion, l'enfant constipé doit être alimenté normalement avec une alimentation équilibrée sans excès d'apports ni éviction de certains aliments réputés agir sur le transit.

Références

- [1] Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-26.
- [2] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
- [3] van Den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 2401-9.
- [4] Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut* 1993;34:1400-4.
- [5] Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children:

- evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:258-74.
- [6] Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child* 2009;94:117-31.
- [7] Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, et al. Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review. *Pediatrics* 2011;128: 753-61.
- [8] Young RJ, Beerman LE, Vanderhoof JA. Increasing oral fluids in chronic constipation in children. *Gastroenterol Nurs* 1998;21:156-61.
- [9] Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010;16:69-75.
- [10] El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, et al. Cow's milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e407-12.

Reproduction interdite

Fonction myocardique et pathologie endothéliale dans la drépanocytose

M. de Montalembert^a, M. Kossorotoff^b, D. Bonnet^c

^aService de Pédiatrie Générale et Centre de la Drépanocytose de l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP ; Université Paris Descartes, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^bService de Neurologie Pédiatrique et Stroke Centre de l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP, France

^cUnité M3C de l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, France

La drépanocytose est une maladie génétique affectant un enfant sur 700 naissances en Ile-de-France, 1 enfant sur 2 000 naissances sur l'ensemble du territoire métropolitain. Elle est caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S, qui polymérise en situation désoxygénée, ce qui réduit la déformabilité des globules rouges. Les cycles d'hypoxie et de réoxygénation induisent un processus inflammatoire et une activation de l'endothélium vasculaire. L'expression des molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium et des globules rouges est augmentée. Ces molécules s'apparient entre elles, ce qui ralentit le flux sanguin. Les globules rouges et blancs interagissent aussi entre eux et concourent à l'obstruction vasculaire. Le processus inflammatoire est caractérisé par une hyperleucocytose (neutrophiles et monocytes) à l'état basal et un niveau élevé de cytokines circulantes. Enfin, l'hémolyse chronique libère de l'hémoglobine libre, qui se complexifie avec le monoxyde d'azote (NO), qui est un médiateur majeur du tonus vasculaire (il augmente la vasodilatation, inhibe l'activation plaquettaire, régule l'expression de certaines protéines d'adhérence endothéliales). Les remaniements des parois vasculaires semblent impliquer plus particulièrement les poumons (risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)), les reins, et sans doute aussi le cerveau (risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'infarctus silencieux) [1].

Le cœur n'est pas habituellement considéré comme un organe cible de la drépanocytose chez l'enfant. Il est toutefois fréquent de constater une cardiopathie dilatée hyperkinétique à fonction ventriculaire gauche normale du fait de l'augmentation du débit cardiaque en réponse à l'anémie chronique. Notre équipe a montré la possibilité d'ischémie myocardique, parfois dévoilée par des douleurs thoraciques atypiques, avec des observations de réponse favorable sous hydroxyurée (HU) [2]. Globalement, l'atteinte cardiaque est sans doute sous-diagnostiquée, mais est relativement rare dans notre expérience. En revanche, l'atteinte vasculaire liée à la maladie endothéliale grève sans doute lourdement le pronostic chez l'adulte. En effet, si 98 % des enfants drépanocytaires atteignent maintenant l'âge adulte en Europe

et aux USA, la morbidité et la mortalité restent élevées chez les adultes, avec un âge moyen au décès de 38 ans chez les hommes, 42 ans chez les femmes dans une série américaine publiée en 2013, mais reprenant des décès survenus entre 1979 et 2005 [3]. L'HTAP, les AVC, l'atteinte rénale sont parmi les principales causes de décès.

Nous avons dans un premier temps cherché à savoir à partir de quel âge s'installait la dysfonction endothéliale. Nous avons mesuré par échographie la rigidité artérielle au niveau de l'artère carotide commune ; nous avons étudié dans le même temps la vasodilatation endothélium dépendante, médiée par le NO (réponse à une hyperhémie réactionnelle) (*Flow Mediated Dilation*, FMD) et celle non-endothélium dépendante (réponse à la trinitrine) au niveau de l'artère brachiale. La recherche a été menée chez 21 enfants drépanocytaires et un groupe contrôle de 23 enfants de même ethnie, AA et AS. Les patients étaient âgés en moyenne de $10 \pm 3,3$ ans et avaient un taux d'hémoglobine moyen de $7,6 \pm 1,0$ g/dL. Aucun n'était traité par HU. La vasodilatation NO induite était significativement diminuée chez les patients drépanocytaires (FMD à $5,6 \pm 0,2$ vs $8,0 \pm 0,2$, $p = 0,008$), alors que la vasodilatation non médiée par le NO ne différait pas entre les 2 groupes. La rigidité de l'artère carotide commune n'était pas modifiée chez les enfants drépanocytaires [4].

Nous avons récemment recherché les interactions entre les atteintes neurovasculaires (vitesse des flux artériels cérébraux au doppler transcrânien) et vasculaires périphériques (FMD de l'artère brachiale et rigidité de l'artère carotide commune ; atteinte rénale étudiée par la mesure de la micro-albuminurie), en mesurant de façon conjointe des marqueurs de la coagulation, de l'inflammation, de l'activation et de lésion endothéliale (CD34, E-selectine, P-selectine, facteur Willebrand (VWF), cellules endothéliales circulantes (CEC), VEGF, thrombomoduline). En étudiant 108 enfants drépanocytaires âgés en moyenne de $9,9 \pm 3,9$ ans, Kossorotoff a montré une nette augmentation de l'activation endothéliale (augmentation de la E-selectine soluble et du VWF), sans signe de souffrance (pas d'augmentation des CEC). Le taux de CD 34 + à l'inclusion est le meilleur facteur prédictif d'évènements vasculaires, qu'ils soient neurologiques ou périphériques. Cette relation forte suppose d'autres facteurs explicatifs que la

*Correspondance :
Mariane.demontal@nck.aphp.fr

seule relation entre l'anémie et la réponse hématopoïétique, car la relation entre ces 2 facteurs n'est pas linéaire [5]

Les implications thérapeutiques de ces observations sont encore à un stade préliminaire. L'hydroxyurée devrait avoir un effet protecteur, puisque cette molécule exerce un effet bénéfique à quasiment tous les niveaux de la dysfonction endothéliale, elle diminue l'hémolyse, le nombre et l'activation des leucocytes, et c'est un donneur de NO. Pour autant, aucun essai contrôlé n'étaye aujourd'hui cette hypothèse. Beaucoup d'études ont analysé le rôle des agents modificateurs du métabolisme du NO. L'administration d'arginine à des enfants hospitalisés pour crise douloureuse pourrait diminuer la durée de la douleur [6], mais ces résultats doivent être confirmés. En tout cas, aucune molécule aujourd'hui ne s'est avérée à long terme protectrice sur l'évolution de la vasculopathie chez les patients drépanocytaires. On ne sait pas non plus si les stigmates de dysfonction endothéliale sont stabilisés, améliorés, ou continuent d'évoluer pour leur propre compte chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Références

- [1] Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Reviews* 2007;21:37-47.
- [2] De Montalembert M, Maunoury C, Acar P, et al. Myocardial ischemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Child* 2004;89:359-62.
- [3] Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: US, 1979-2005. *Public Health Rep* 2013;128:110-6.
- [4] De Montalembert M, Aggoun Y, Niakate A, et al. Endothelial-dependent vasodilation is impaired in children with sickle cell disease. *Haematologica* 2007;92:1709-10.
- [5] Kossorotoff M. Approche physiopathologique et recherche de biomarqueurs associés aux complications neurovasculaires chez l'enfant drépanocytaire. (Thèse de Sciences), Paris : Université Paris Descartes ; 2014.
- [6] Morris C R, Kuypers FA, Lavrisha L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of arginine therapy for the treatment of children with sickle cell disease hospitalized with vaso-occlusive pain episodes. *Haematologica* 2013;98:1375-82.

Quelle diarrhée justifie ou contre indique un traitement antibiotique ?

J. Raymond^a, R. Cohen^b, M. Bellaïche^{c*}

^aUniversité Paris Descartes, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

^bUnité Court Séjour Nourrisson, Centre hospitalier Intercommunal de Créteil, UPEC, Université Paris XII, France

^cAP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Les nouvelles recommandations conjointes de l'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) et de l'European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) sont parues en 2014, actualisant celles de 2008 [1]. Les définitions cliniques des gastro-entérites sont multiples et toutes critiquable : celle qui est retenue le plus souvent est une diminution de la consistance des selles (liquides ou molles) et / ou une augmentation de leur fréquence (> 3 dans les 24 heures), avec ou sans fièvre ou vomissements. Cependant, un changement de la consistance des selles est plus révélateur de diarrhée que le nombre de selles, en particulier dans le premier mois de vie. La diarrhée aiguë dure le plus souvent moins de 7 jours et jamais plus de 14 jours.

L'incidence de la diarrhée varie de 0,5 à 2 épisodes par an chez les enfants < 3 ans en Europe.

Les Rotavirus sont les agents pathogènes les plus fréquents à cet âge et ceux qui sont le plus souvent responsables de déshydratation ainsi que d'hospitalisations. Cependant, les *Norovirus*, représentant 10 à 15 % des hospitalisations en Europe, deviennent la principale cause de diarrhée dans les pays à forte couverture vaccinale contre le Rotavirus. Les agents bactériens les plus fréquents sont, selon les pays, soit *Campylobacter* sp., soit *Salmonella* sp. Une étude rétrospective sur une durée de 15 ans montre une diminution significative des infections à *Salmonella* sp et une augmentation des infections à *Norovirus* et *Sapovirus*. Le *Clostridium difficile* est un pathogène émergent mais dont la pathogénicité chez l'enfant de moins de 2 à 3 ans est plus que discutable. Les infections intestinales sont par ailleurs une cause majeure d'infection nosocomiale [2].

Les facteurs de gravité d'une gastroentérite aiguë sont : un âge < 2 mois, une maladie sous-jacente, des vomissements persistants, plus de 8 selles/j, des signes sévères de déshydratation. Une évaluation de la déshydratation est proposée par le comité de l'ESPGHAN (Tableau 1) pour l'enfant de 1 à 36 mois. Simple d'utilisation et reproductible, elle a été validée par plusieurs études et est corrélée au besoin d'une réhydratation IV, de bilan biologique et d'hospitalisation.

Une fièvre élevée (> 40 °C), des selles sanglantes, des douleurs abdominales et des signes neurologiques sont plus fréquem-

ment associés à une diarrhée bactérienne tandis que des vomissements et des symptômes respiratoires associés évoquent plutôt une étiologie virale. Ni la CRP, ni la PCT, ni l'importance de la déshydratation ne permettent, à ce jour, de discriminer entre les deux étiologies.

En ce qui concerne les gastroentérites bactériennes, les antibiotiques ne sont préconisés que pour certains pathogènes et des tableaux cliniques particuliers (Tableau II) [1].

Une méta-analyse incluant 1 748 enfants et adultes, souffrant de dysenterie à *Shigella* sp. a conclu qu'une antibiothérapie appropriée raccourcissait la durée de la fièvre, de la diarrhée et réduisait les complications (syndrome hémolytique et urémique). Le traitement recommandé est l'azithromycine (5 j). En ce qui concerne les *Salmonella* sp, l'antibiothérapie n'est pas efficace sur les symptômes et n'empêche pas les complications. Elle favorise une prolongation du portage. Les antibiotiques ne doivent donc être prescrits dans les GEA à *Salmonelles* que chez les enfants à risque d'infection extra-intestinale et de bactériémie (nouveau-nés et nourrissons < 3 mois, déficit immunitaire, asplénie, traitement immunosuppresseur). De même, en ce qui concerne les infections à *Campylobacter* sp, l'antibiothérapie est recommandée principalement pour la forme dysentérique. Elle ne réduit les symptômes que si elle est instituée précocement (3 premiers jours de la maladie). Le traitement de choix est l'azithromycine.

Les antibiotiques ne doivent pas être systématiquement prescrits dans les infections à *E. coli*. Ils ne sont pas recommandés pour les *E. coli* producteurs de shigatoxines.

Le premier traitement de la GEA à *C. difficile* est l'arrêt des traitements antibiotiques en cours ce qui suffit le plus souvent. Quand un traitement s'avère nécessaire c'est le métronidazole oral qui doit être prescrit en première intention.

Le choix d'une antibiothérapie empirique dépend de la prévalence locale des 3 principaux pathogènes (*Shigella* spp, *Campylobacter* spp, et *Salmonella enterica*) et de leurs profils de résistance.

Chez les enfants atteints de diarrhée aqueuse, une antibiothérapie n'est pas recommandée, sauf si le patient a voyagé récemment ou peut avoir été exposé au choléra. Les diarrhées sanglantes évoquant une shigellose doivent être traitées. Il est nécessaire de traiter les enfants hospitalisés ou les enfants fréquentant les garderies pour réduire la transmission de *Shigella* et *Campylobacter*.

*Correspondance :
marc.bellaïche@rdb.aphp.fr

Tableau I
Échelle d'évaluation de la déshydratation, d'après Guarino et al [1]

Catégorie	0	1	2
Apparence générale	Normal	Soif, agitation ou léthargie mais irritable au toucher	Somnolent, marche difficile, froid ou en sueur +/- comateux
Yeux	Normal	Légèrement creux	Très creux
Muqueuses (langue)	Humide	Collante	Sèche
Larmes	Larmes	Diminution des larmes	Pas de larmes

Score 0 : pas de déshydratation
Score 1-4 : déshydratation légère
Score 5-8 : déshydratation modérée à sévère

Tableau II
Indications des traitements antibiotiques dans les diarrhées aiguës

Situations cliniques	Antibiotiques préférés (traitement initial)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
<p>Diarrhées glairo-sanglantes et fébriles non microbiologiquement documentées Cible essentielle du traitement antibiotique</p> <ul style="list-style-type: none"> – Salmonelles – Shigelles <p>Autres étiologies bactériennes</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Campylobacter</i> sp – <i>E. coli</i> entérotoxigène – <i>C. difficile</i> – <i>Yersinia</i> 	<p>Antibiotiques le plus souvent non nécessaires</p>	<p>Ciprofloxacine 10 à 15 mg/kg × 2/J PO max. 1 500mg/j (3 à 5 j)</p>	<p>Antibiotiques si...</p> <ul style="list-style-type: none"> – < 3 mois – Sepsis – Drépanocytose ou immunodépression <p>Après hémoculture et coproculture Les diarrhées virales glairo-sanglantes sont rares.</p>
<p>Salmonella sp Antibiothérapie recommandée si :</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>S. typhi</i> ou <i>paratyphi</i> – < 3 mois – Sepsis – Drépanocytose ou immunodépression – Bactériémie 	<p>Antibiotiques le plus souvent non nécessaires Ceftriaxone 50 mg/kg/J IVL max. 2 g/j (3 à 5 j)</p>	<p>Ciprofloxacine 10 mg/kg × 2/J IV ou 15 mg/kg × 2/J PO max. 1 500 mg/j (3 à 5 j)</p>	<p>Les antibiotiques ne raccourcissent ni le portage, ni la contagion, ni la durée des symptômes. Cependant chez les patients hospitalisés, une fièvre ou une diarrhée prolongée peut justifier un traitement antibiotique.</p>
<p>Shigella sp</p>	<p>Azithromycine PO 20 mg/kg/j = dose/kg/j max. 500 mg/j (3 j)</p>	<p>Ciprofloxacine PO 10 à 15 mg/kg/ 2 fois par j max. 1 500mg/j (3 j) ou Ceftriaxone 50 mg/kg/J IVL max. 2 g/j (3 j)</p>	<p>Toute shigellose diagnostiquée doit être traitée même si diarrhée banale ou portage ?</p>
<p>Campylobacter sp</p>	<p>Les antibiotiques ne sont pas indiqués si les patients sont asymptomatiques au moment du résultat de la culture. Azithromycine PO 20 mg/kg/j = dose/kg max. 500 mg/j (3 j)</p>	<p>Ciprofloxacine PO 10 à 15 mg/kg 2 fois par j max. 1 500mg/j (5 j)</p>	<p>Les antibiotiques donnés dans les 3 premiers jours raccourcissent le portage et la durée de la maladie chez les patients encore symptomatiques.</p>

Tableau II (suite)

Indications des traitements antibiotiques dans les diarrhées aiguës

Situations cliniques	Antibiotiques préférés (traitement initial)	Alternatives en cas d'allergie	Commentaires
<i>Clostridium difficile</i> (recherche de toxines A & B)	Metronidazole PO 30 mg/kg/j en 2 prises max. 1,5 g/j (10 j)	Vancomycine PO 40 mg/kg/j en 4 prises par j (10 j)	La présence de toxines dans les selles avant 3 ans n'a pas de valeur diagnostique sauf obstruction intestinale. Après cet âge elle doit être interprétée en fonction du contexte clinique. La première mesure est l'arrêt des antibiotiques à chaque fois que possible. Un avis infectiologique est nécessaire chez l'enfant immunodéprimé.
<i>Yersinia</i>	Cotrimoxazole PO 30 mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 2 prises ou Ceftriaxone IV 50 mg/kg	Doxycycline 4 mg/kg en 2 prises max. 200 mg/j (après 8 ans) Pourquoi pas ciprofloxacine en alternative avant 8 ans	
<i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazole PO 30-40 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (7 à 10 j) max. 1,5 g/j	Tinidazole (FASIGINE®) 50 mg/Kg pendant 3 à 5 j ou Ornidazole (TIBERAL®) 30 mg/kg (enfant) x 7 jours	<i>Entamoeba dispar</i> (non pathogène) est identique au microscope à <i>Entamoeba histolytica</i> . Toujours faire une coproculture pour éliminer une cause bactérienne.
<i>Giardia</i>	Metronidazole PO 30-40 mg/kg/j en 2 ou 3 prises (5 j)	Tinidazole (FASIGINE®) 50 à 70 mg/Kg en prise unique (traitement minute), ou Albendazole (ZENDEL®) 400 mg/j x 3 à 5 jours, ou Ornidazole (TIBERAL®) 30 mg/kg (enfant) x 5 jours	Répéter éventuellement le traitement après 10 à 15 jours.

Références

[1] Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *J. Pediatr Gastroenterol* 2014;59:132-52.

[2] Tam CC, O'Brien SJ, Tompkins DS, et al. Changes in causes of acute gastroenteritis in the United Kingdom over 15 years: microbiologic findings from 2 prospective, population-based studies of infectious intestinal disease. *Clin Infect Dis* 2012;54:1275-86.

Devant quels symptômes rechercher une allergie alimentaire ?

C. Mordacq

Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, clinique de pédiatrie, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille, avenue Eugène Avinée, 59037 Lille cedex, France

La population pédiatrique est particulièrement concernée par les allergies alimentaires (AA). Leur prévalence, autour de 6 % ne cesse de croître [1]. Les aliments les plus incriminés sont le lait de vache et l'œuf (< 1 an) puis l'arachide, les fruits à coque et le poisson. Après 3 ans, l'arachide est le plus souvent en cause [2]. L'AA est un enjeu de santé publique. Il est indispensable d'assurer un diagnostic de certitude, pour d'une part orienter la prise en charge en tenant compte du risque vital en cas de réaction allergique grave, d'autre part d'éviter une éviction inutile retentissant négativement sur la qualité de vie du patient et de son entourage [3]. L'AA correspond à une perte de tolérance immunologique vis-à-vis de l'aliment, survenant dès les premiers mois de vie, dépendant de facteurs génétiques et environnementaux [4]. Les symptômes dépendent du mécanisme immunologique causal, avec des réactions immédiates après ingestion, inhalation ou contact avec l'aliment (IgE médiée), ou retardées (cellulaire ou mixte). L'association de symptômes évocateurs avec l'histoire clinique amène au diagnostic (Tableau I).

1. Manifestations immédiates d'AA (IgE médiées)

Les symptômes évocateurs d'une AA immédiate peuvent être cutanéomuqueux : urticaire, angio-oedème, dont la forme la plus grave est l'œdème laryngé. Des manifestations respiratoires peuvent survenir : crise d'asthme, rhinite ou rhino-conjonctivite ; ou digestives : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées. Ces symptômes surviennent dans les minutes à 2 heures après l'ingestion, voire rarement 4 heures après le contact avec l'allergène [3, 5]. Les AA peuvent se présenter sous la forme d'un syndrome oral d'allergie qui correspond à une allergie croisée par homologie de protéines entre l'aliment et un aéro-allergène. L'exemple classique est l'allergie croisée entre le bouleau et la pomme. Les symptômes sont limités à un syndrome oral : prurit labial ou buccal et/ou œdème des lèvres [6]. Dans ce cas, la tolérance de l'aliment sous forme cuite est habituelle, car il s'agit d'une sensibilisation à

des panallergènes thermosensibles. Enfin, certaines situations peuvent révéler l'allergie, comme dans l'anaphylaxie au blé induite par l'effort.

2. Anaphylaxie

L'anaphylaxie est la forme la plus sévère de réaction allergique immédiate et met en jeu le pronostic vital. Elle est caractérisée par une réaction généralisée et/ou systémique (hypotension artérielle). Les symptômes initiaux sont souvent un prurit palmo-plantaire ou pharyngé, suivi d'une atteinte d'organe (cutanée, respiratoire, digestive...), puis d'une hypotension artérielle dans certains cas. Ces manifestations peuvent survenir avec tous les aliments mais sont plus fréquentes avec l'arachide et les fruits à coque. L'exercice physique, le terrain asthmatique sous-jacent sont des facteurs de risque d'anaphylaxie. Les critères pour définir l'anaphylaxie sont (1 seul critère nécessaire) [5, 7] :

- Atteinte aiguë de la peau et/ou des muqueuses (urticaire, angio-oedème) associée à une atteinte respiratoire (bronchospasme) et/ou hypotension artérielle ou signes d'hypoperfusion périphérique.
- Au moins 2 symptômes survenant après l'exposition à un allergène potentiel : atteinte cutanée ou cutanéomuqueuse, symptômes respiratoires, symptômes digestifs.
- Hypotension artérielle (chute de 30 %) après exposition à un allergène connu.

3. Manifestations retardées d'AA (non IgE médiées ou mixte)

Les principaux symptômes devant faire rechercher une AA sont un eczéma, précoce (< 4 mois) et/ou sévère, résistant au traitement habituel ou des manifestations digestives : RGO persistant sous traitement, diarrhées chroniques, rectorragies, vomissements, retard staturo-pondéral. L'AA doit être évoquée après élimination des autres diagnostics, si l'histoire clinique est compatible. En cas de manifestations digestives, le diagnostic sera conforté par des biopsies (oesophagite à éosinophiles, rectocolite...) [3,5,8].

Tableau I
Symptômes évocateurs d'une allergie alimentaire, d'après Muraro *et al.* [3].

Mécanisme immunologique	Maladie	Symptômes
Réaction IgE médiée	Syndrome oral d'allergie Urticaire / angio-œdème / rhinoconjonctivite / asthme Anaphylaxie digestive Anaphylaxie	Prurit, œdème modéré (pharynx, lèvres, langue) Après ingestion ou inhalation Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées Réaction multisystémique, brutale
Réaction mixte IgE et cellulaire	Eczéma Gastro-entérite à éosinophiles/ œsophagite à éosinophiles	Modéré à sévère (AA dans 30 à 40 %) RGO résistant, douleurs abdominales, stagnation pondérale, dysphagie, douleurs abdominales Symptômes variant selon l'infiltration des éosinophiles et le site d'infiltration
Réaction cellulaire	Rectocolite induite par les protéines alimentaires Entérocolite induite par les protéines alimentaires	Rectorragies chez un nourrisson bien portant Vomissements et diarrhées chroniques, perte de poids, asthénie. Récidive après test d'éviction réintroduction

AA : allergie alimentaire ; RGO : reflux gastro-œsophagien.

4. Conclusion

Les manifestations d'AA sont multiples et doivent être évoquées en cas de manifestation typique au décours d'un repas afin d'adapter la prise en charge et limiter le risque d'anaphylaxie. Il faut les évoquer devant des symptômes chroniques persistants ou atypiques (eczéma, symptômes digestifs), après avoir éliminé un diagnostic différentiel.

Références

- [1] Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:62-75.
- [2] 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.
- [3] Muraro A, Werfel T, Hoffman-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- [4] Rowe J, Kusel M, Holt BJ, et al. Prenatal versus postnatal sensitization to environmental allergens in a high-risk birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1164-73.
- [5] Rancé F, Deschildre A, Dutau G. Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 2008;48:73-90.
- [6] Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19.
- [7] Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
- [8] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125 (2 suppl 2):S116-25.

Démarche diagnostique en allergie alimentaire

A. Carsin*, C. Agabriel-Parent, I. Cabon Boudard, J.-C. Dubus

Unité de pneumologie et d'allergologie pédiatrique, CHU Timone-Enfants, 13385 Marseille Cedex 5, France

La démarche diagnostique en allergologie alimentaire repose sur un interrogatoire précis (circonstances de survenue, manifestations cliniques) et sur des tests allergologiques réalisés et interprétés en fonction de l'épidémiologie, du mécanisme immunologique et de l'histoire naturelle de l'allergie suspectée.

Il existe 2 catégories de réactions adverses liées aux aliments : l'allergie alimentaire liée à un mécanisme immunologique et les fausses allergies alimentaires liées à un mécanisme non immunologique. L'allergie alimentaire comprend l'allergie IgE-médiée (ex : urticaire, anaphylaxie, syndrome oral), l'allergie non IgE-médiée (ex : syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires), l'allergie mixte IgE et non-IgE (ex : dermatite atopique, œsophagite à éosinophiles). Les fausses allergies comprennent les réactions liées à un mécanisme métabolique (ex : intolérance au lactose), pharmacologique (ex : caféine), toxique (ex : scromboïdose) ou non défini (ex : sulfites) [1].

La première étape consiste à évaluer l'histoire clinique. Elle est fondamentale car elle permet de différencier une allergie et une intolérance, et de suspecter un mécanisme IgE médié ou non. Cette reconstitution permet de décider de la nécessité d'explorations allergologiques complémentaires : en cas d'allergie IgE-médiée suspectée, des tests allergologiques vont être réalisés puis interprétés en fonction de l'histoire ; si un mécanisme autre est suspecté une éviction/ réintroduction alimentaire va être réalisée [2], des tests allergologiques pourront être discutés.

En allergie alimentaire, les tests allergologiques recommandés sont les prick tests (PT), le dosage des IgE spécifiques, l'éviction/ réintroduction et les tests de provocation orale (TPO). Les tests allergologiques non recommandés en pratique courante sont les intradermoréactions, le dosage des IgE totales, les patch-tests et d'autres tests biologiques non standardisés dont les tests d'activation des basophiles ou le dosage des IgG4 [2].

1. S'agit-il d'une allergie alimentaire ?

L'allergie alimentaire doit donc être suspectée devant un enfant présentant une anaphylaxie ou des symptômes cutanés, respi-

ratoires ou digestifs dans les minutes à quelques heures suivant l'ingestion d'un aliment ou si les symptômes sont survenus plus d'une fois spécifiquement après l'ingestion d'un aliment. L'allergie alimentaire doit aussi être évoquée devant une dermatite atopique sévère, ou devant certains symptômes digestifs (œsophagite à éosinophiles, entérocolite, entéropathie).

2. Suspicion d'allergie IgE médiée : démarche clinique

Les réactions IgE médiées interviennent dans les minutes à quelques heures après l'ingestion de l'aliment.

Un petit nombre d'allergènes est responsable de la plus grande proportion des allergies alimentaires : lait de vache, œuf, arachide, blé, soja, noix, poissons et crustacées.

Les réactions allergiques médiées par les IgE ont des présentations variées et peuvent impliquer 1, 2 ou plusieurs systèmes : cutané (prurit, flush, urticaire, angio-œdème), ophtalmologique (hyperhémie conjonctivale, œdème périorbitaire), ORL (congestion nasale, rhinorrhée, éternuements, enrrouement, œdème laryngé), pulmonaire (toux, respiration sifflante, dyspnée, oppression thoracique/douleur), digestif (syndrome oral, nausée, vomissements, diarrhées) et cardiovasculaire (tachycardie, vertiges, hypotension, malaise) [3].

Le clinicien doit mener une enquête alimentaire exhaustive en précisant la quantité ingérée, le mode de préparation de l'aliment suspecté, la fréquence des symptômes. Il faut lister également les aliments non consommés en faisant préciser la raison (ex : dégoût).

L'aliment suspecté après une réaction, s'il a été consommé dans les mêmes quantités et préparé de la même façon (ex : cuisson des œufs) sans induire de symptôme par la suite, ne sera pas retenu comme suspect. Il faut prendre en compte les allergènes cachés ou non identifiés par la lecture des étiquettes [3].

Il faut rechercher une entité particulière, l'anaphylaxie alimentaire induite par l'exercice physique [4] : les symptômes débutent pendant l'effort par un prurit des mains et des pieds. L'effort doit être stoppé sinon le tableau se complète par des symptômes respiratoires, digestifs, cutanés. Les principaux aliments responsables ingérés avant l'effort sont : blé, céleri, coquillages, crevettes, lait de vache, cacahuètes, noisettes, lentilles.

*Correspondance :
ania.carsin@ap-hm.fr

3. Suspicion d'allergie IgE médiée : tests allergologiques

L'allergie IgE médiée nécessite d'être explorée par des tests allergologiques. Il est primordial de ne pas effectuer une batterie de tests standard mais d'effectuer des tests orientés.

Les PT peuvent être réalisés dans un cabinet.

Les extraits commerciaux peuvent être utilisés s'ils existent. Si les extraits commerciaux n'existent pas et si les tests sont négatifs, il faut utiliser l'allergène natif. La méthode du *prick to prick* devra être utilisée. Il faut toujours utiliser des témoins (positif et négatif).

Il est utile de rappeler qu'un PT positif seul n'a aucune valeur, il reflète la présence d'une IgE liée à la surface des mastocytes cutanés, il ne signe qu'une sensibilisation. Le PT doit être interprété avec l'histoire clinique. La taille de la papule n'est pas corrélée à la sévérité des symptômes mais la taille peut aider le clinicien à exclure le diagnostic, le confirmer ou indiquer le TPO. Pour certains allergènes il existe des seuils devant lesquels un TPO pourra ne pas être réalisé. Par exemple : en cas de PT pour le lait ≥ 8 mm (après 2 ans), pour le blanc d'œuf ≥ 7 mm, pour l'arachide ≥ 8 mm ; l'allergie sera retenue et le TPO ne sera pas nécessaire [3].

De la même manière, l'augmentation des IgE spécifiques signent une sensibilisation. Il existe également des seuils prédictifs pour l'œuf, le lait, le poisson, le soja et le blé, seuils utiles pour déterminer l'utilité d'un TPO. Si l'histoire clinique est suspecte, malgré un dosage d'IgE spécifique négatif, un TPO devra être discuté [3]. Actuellement, le dosage des allergènes recombinants peut être utile mais n'est pas recommandé en routine pour le diagnostic [3]. Ces derniers doivent être réservés aux spécialistes, ils apporteront une aide dans la compréhension du mécanisme et peuvent être un élément pronostique. Des études complémentaires sont nécessaires avant de recommander l'utilisation des recombinants.

Le TPO est le gold standard pour le diagnostic d'allergie alimentaire.

Pour certains aliments lait, œuf, arachide, en fonction du résultat des tests cutanés et IgE spécifiques, le TPO pourra ne pas être réalisé [5]. Dans les autres cas, si l'histoire clinique n'est pas compatible avec une anaphylaxie, le TPO doit être effectué avec l'aliment suspecté.

Le gold standard est le TPO en double aveugle qui est plus long et plus cher (plusieurs jours). Pour cette raison, la plupart du temps un TPO en simple aveugle ou ouvert est effectué.

4. Allergie non-IgE médiée

Les tableaux cliniques d'allergie alimentaire autres qu'IgE médiée font l'objet d'une autre présentation.

L'éviction alimentaire réalisée pendant 4 semaines entraînant une amélioration des symptômes permet d'évoquer le rôle dans le déclenchement des manifestations. La réintroduction de l'aliment suspecté entraînant une rechute des symptômes est un argument en faveur de l'allergie.

5. Conclusion

La démarche diagnostique en allergie alimentaire repose sur un interrogatoire rigoureux complété par des tests allergologiques orientés. L'interrogatoire permet d'évaluer une probabilité pré test à un ou des aliments responsables et les tests allergologiques réalisés de façon réfléchie permet d'établir une probabilité post test. Si la probabilité post test incriminant l'aliment suspecté est très faible (pas de diagnostic d'allergie retenue) ou bien très élevée (diagnostic d'allergie retenue), le TPO ne sera pas réalisé. La plupart du temps, le TPO va être indispensable pour éviter des évictions inutiles. Dans certains cas il peut aussi être réalisé afin de déterminer la dose réactogène. Ceci souligne l'importance, lors d'allergie alimentaire suspectée, d'adresser l'enfant à un spécialiste en allergologie.

Références

- [1] NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58.
- [2] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
- [3] Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-23.
- [4] Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125:264-72.
- [5] Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009 ;41:35-49.

Les jeunes LGBT face au risque : suicide et pratiques addictives

J.-M. Firdion^a, F. Beck^{b*}

^aCentre Maurice Halbwachs, UMR8097, Equipe de Recherche sur les Inégalités Sociales (ERIS),
48 boulevard Jourdan, 75014 Paris, France

^bOFDT, 3 avenue du Stade de France, 93218 Saint Denis La Plaine cedex, France

1. Les jeunes LGBT face au risque suicide et pratiques addictives

Violences subies, consommation problématique de drogues illicites ou d'alcool, histoire familiale marquée par le suicide, difficultés ou absence de communication, perte affective, événement traumatique, sont les principaux facteurs corrélés aux comportements suicidaires observés dans les enquêtes et raisons évoquées par les individus ayant commis une tentative de suicide. S'y ajoutent également certaines pathologies mentales, notamment des troubles de l'humeur, et les difficultés professionnelles ou scolaires, en particulier la déscolarisation. Enfin, la découverte de son homosexualité ou de sa bisexualité est également un facteur de risque important chez les jeunes. Depuis une vingtaine d'années, le lien entre comportement suicidaire et orientation sexuelle a été pris en compte dans certaines recherches en santé publique portant sur les discriminations, ainsi que dans des dispositifs de prévention des conduites suicidaires. Les jeunes lesbiennes, gays, bisexuels et transsexuels (LGBT), ou ne se reconnaissant pas comme tel mais ayant des pratiques homosexuelles, semblent en effet davantage touchés par le risque de suicide et certaines pratiques addictives. Le harcèlement et la discrimination, dont ces minorités sexuelles sont souvent victimes, pourraient aggraver les causes habituelles de comportement suicidaire ou même s'y substituer et expliquer le risque accru de comportement suicidaire observé.

2. Des tentatives de suicide plus fréquentes parmi les jeunes LGBT

Les prévalences de tentatives suicidaires s'avèrent nettement plus élevées parmi les homosexuels et bisexuels que parmi les hétérosexuels ; ce phénomène est accentué chez les adolescents et jeunes adultes homosexuels ou bisexuels [1]. Du fait d'un modèle culturel hétérosexuel largement dominant et de différentes formes d'intolérance à l'homosexualité, bien des éléments jouent un rôle important dans la genèse des comportements suicidaires chez les jeunes qui découvrent leur homosexualité

ou leur bisexualité, ou bien qui s'interrogent sur leur orientation sexuelle. Or, concernant les actes suicidaires, davantage qu'un seul facteur, c'est le cumul qui importe : le risque augmente dès lors que plusieurs facteurs se conjuguent. Un sentiment d'indignité ou de honte peut atteindre les adolescents qui découvrent leur attirance homosexuelle, pouvant être aggravé par des conflits familiaux ou par le comportement des pairs se livrant à des actes et des paroles humiliants ou dégradants. Le jeune peut aussi souffrir d'angoisse, d'isolement, se sentir menacé. À la clé, le risque qu'un état dépressif (pouvant être associé à une consommation problématique de substances psychoactives) s'installe et, si la souffrance devient insupportable, il peut y avoir passage à l'acte suicidaire.

Chez les plus jeunes, les périodes dépressives sont proches de l'âge de survenue du *coming-out*. Les homosexuels masculins exclusifs (âgés de 18 à 30 ans) avaient 1,8 fois plus de risque d'avoir eu des idées suicidaires au cours des 12 derniers mois et les hommes bisexuels 2,9 fois plus de risque que les hommes exclusivement hétérosexuels (à diplôme, classe d'âge, occupation, adversité durant l'enfance, consommation de substances psychoactives et épisode dépressif majeur, égaux) (Tableau 1).

3. La « non-conformité » de genre

Les stéréotypes de genre sont encore très prégnants dans nos sociétés et la stigmatisation, au titre d'une apparence physique supposée non conforme à une image dominante de la masculinité ou de la féminité, peut toucher les jeunes hétérosexuels, bisexuels ou homosexuels. Cette « non-conformité » de genre expose également à un risque de suicide plus élevé. Les phénomènes d'exclusion, de mépris, de stigmatisation et d'exposition à l'homophobie qu'elle engendre peuvent en effet conduire à une perte d'estime de soi, de confiance dans l'avenir et dans les autres.

4. La violence des discriminations homophobes

Quelle que soit la stratégie mise en œuvre par les adolescents et jeunes adultes homosexuels ou bisexuels pour éviter ou résister à une discrimination possible (affichage revendiqué de l'orientation

*Correspondance :
Francois.Beck@ofdt.f

Tableau I

Prévalence des idéations suicidaires au cours des 12 derniers mois selon les pratiques sexuelles déclarées (durant les 12 derniers mois) dans l'enquête Baromètre santé 2010 chez les 18-30 ans [2].

	Homosexuels-Bisexuels (n = 94)	Hétérosexuels (n = 3 458)	Aucune pratique sexuelle durant les 12 derniers mois (n = 523)
Ensemble	12,3 %	4,5 %	8,9 %
Hommes	15,8 %	4,2 %	11,8 %
Femmes	3,1 %	4,8 %	5,7 %

Lecture : 12,3 % des hommes ayant eu des relations homosexuelles (durant les douze mois précédant l'enquête) ont déclaré avoir eu des pensées suicidaires au cours des 12 derniers mois. Source : Baromètre santé 2010, Inpes.

sexuelle ou au contraire dissimulation de l'homosexualité ou de la non-conformité aux stéréotypes de genre), le coût psychique et physique s'avère souvent élevé, même à long terme. Par rapport à d'autres types de discriminations, les effets des discriminations homophobes sont aggravés par la faiblesse du soutien de la famille. Le cercle familial n'est pas toujours une source de réconfort et de réassurance identitaire. Au contraire, les jeunes des minorités sexuelles ont un risque plus élevé que les jeunes hétérosexuels d'y subir de mauvais traitements. Autre facteur aggravant : la précocité des préjudices subis. Les périodes de collège et de lycée sont particulièrement éprouvantes à cet égard [3]. Les stéréotypes homophobes alimentent une conception hiérarchisée et sexiste de la sexualité qui contribue à durcir les frontières sexuelles (hétéro/homo) et de genre (masculin/féminin), en stigmatisant ce qui relèverait de la « confusion des genres ».

5. LGBT et addiction

La consommation de substances psychoactives est en lien avec les états dépressifs et les comportements suicidaires ; leur effet désinhibiteur est susceptible de faciliter le passage à l'acte, et les personnes en détresse peuvent y recourir pour atténuer leur souffrance. L'étude épidémiologique de la surconsommation de produits psychoactifs parmi les minorités sexuelles a débuté dans le contexte de l'épidémie du VIH et de la prévention de comportements sexuels à risque. Par la suite les recherches se sont orientées vers d'autres problématiques, telles que la prévention du suicide, et ont pris en compte d'autres facteurs comme l'âge, la victimation, le type de minorité sexuelle (gay, lesbienne, bisexuel, en questionnement), les adversités vécues durant l'enfance, la précocité du *coming-out*... [4]. La surconsommation de substances chez les minorités sexuelles – surtout parmi les jeunes, les femmes et les bisexuels – pose des difficultés d'analyse notamment parce qu'elle est multifactorielle, porte sur des segments de population minoritaires, et semble varier selon les contextes [5]. De nombreuses études sur les jeunes LGBT

cherchent à identifier les facteurs de protection et de risque [6], l'effet des harcèlements en milieu scolaire [7], d'une période sans domicile [8], pour mieux comprendre son lien avec les conduites suicidaires, et en quoi cette surconsommation peut être considérée comme une stratégie de *coping* [9].

Références

- [1] Beck F, Firdion JM, Legleye S, et al. Les minorités sexuelles face au risque suicidaire. Acquis des sciences sociales et perspectives. Saint-Denis : Inpes, 2014 (2ème éd.).
- [2] Legleye S, Beck F, Peretti-Watel P, et al. Suicidal ideation among young French adults: association with occupation, family, sexual activity, personal background and drug use. *J Affect Disord* 2010;123:108-15.
- [3] Russell ST, Everett BG, Rosario M, et al. Indicators of victimization and sexual orientation among adolescents: analyses from youth risk behavior surveys. *Am J Public Health* 2014;104:255-61.
- [4] McLaughlin KA, Hatzenbuehler ML, Xuan Z, et al. Disproportionate exposure to early-life adversity and sexual orientation disparities in psychiatric morbidity. *Child Abuse Negl* 2012;36:645-55.
- [5] Lea T, de Wit J, Reynolds R. Minority stress in lesbian, gay, and bisexual young adults in Australia: associations with psychological distress, suicidality, and substance use. *Arch Sex Behav* 2014;43:1571-8.
- [6] Eisenberg ME, Resnick MD. Suicidality among gay, lesbian and bisexual youth: the role of protective factors. *J Adolesc Health* 2006;39:662-8.
- [7] Huebner DM, Thoma BC, Neilands TB. School victimization and substance use among lesbian, gay, bisexual, and transgender adolescents. *Prev Sci* 2014; Dec 23. [Epub ahead of print].
- [8] Rosario M., Schrimshaw EW, Hunter J. Risk factors for homelessness among lesbian, gay, and bisexual youths: A developmental milestone approach. *Child Youth Serv Rev* 2012;34:186-93.
- [9] McCabe SE, Bostwick WB, Hughes TL, et al. The relationship between discrimination and substance use disorders among lesbian, gay, and bisexual adults in the United States. *Am J Public Health* 2010;100:1946-52.



Accueillir et prendre soins de l'adolescent homosexuel : des outils pour le praticien

F. Narring*

Unité Santé Jeunes, Programme adolescents et jeunes adultes. Département de l'Enfant et de l'Adolescent & Département de Médecine Communautaire et de Premier Recours. Hôpitaux Universitaires de Genève et Université de Genève, 87 boulevard de la Cluse, 1211 Genève 14, Suisse

Un des objectifs du développement à l'adolescence est l'acquisition d'une identité sexuelle stable à l'âge adulte et l'orientation sexuelle joue un rôle important dans la construction de l'identité d'un être humain. C'est au cours de l'adolescence que l'enfant va découvrir et affirmer son identité à travers une reconnaissance progressive de ses traits par lui-même et par ceux qui l'entourent, sous l'influence de son environnement. Les pédiatres doivent donc prendre conscience des enjeux psychologiques, sociaux ou médicaux qu'affrontent les jeunes qu'ils soient homosexuels ou qu'ils se posent des questions sur leur orientation sexuelle [1-3].

L'orientation sexuelle n'est pas un diagnostic. Le rôle du médecin est d'aborder toutes les questions et les inquiétudes de l'adolescent et pour cela d'instaurer un climat de confiance dans la consultation. Ces questions se posent si l'adolescent se considère comme homosexuel, s'il vient de découvrir qu'il est attiré par une personne du même sexe que lui, s'il a eu une expérience sexuelle avec une personne du même sexe, ou s'il n'est pas à l'aise avec ses sentiments. En outre, les pédiatres ou les médecins de famille sont souvent sollicités par les parents de ces jeunes et doivent être prêts à réagir.

Après quelques précisions sur les statistiques et le développement à l'adolescence, on évoquera les conséquences sur la santé, et le bien-être, des difficultés que vivent certains adolescents concernant leur orientation sexuelle et le rôle du pédiatre dans ce domaine.

1. Statistiques et définition

L'orientation sexuelle fait référence au type d'attirance physique ou affective (excitation sexuelle) qu'une personne ressent pour des personnes du même sexe ou du sexe opposé. Il n'est pas nécessaire d'être actif sexuellement pour connaître son orientation sexuelle. Les préférences sexuelles et affectives ne coïncident pas toujours. En Suisse, les enquêtes auprès des adolescents (16-20 ans) montrent que environ 1,6% des jeunes se perçoivent comme plutôt ou à 100% homosexuels ou bisexuels, et que 2,8% disent ne pas être sûr de la réponse

à cette question, alors que 95,8% se décrivent comme hétérosexuels [4]. Les résultats d'enquêtes aux USA, en France ou au Canada sont similaires [5].

2. Le cadre de la consultation

Le processus menant à l'affirmation d'une identité homosexuelle peut s'amorcer par des fantasmes ou des rêves et par la prise de conscience d'une attirance vers les personnes de même sexe. L'impression d'être différent des autres, une certaine attirance pour des personnes de l'autre sexe et parfois même une expérience sexuelle peuvent mener à une confusion identitaire ou un malaise. L'opprobre rattachée à l'homosexualité, l'absence d'information ou les représentations familiales et sociales ont une grande influence sur le vécu de ces jeunes qui peuvent se sentir isolés ou rejetés s'ils ne peuvent pas exprimer ce qu'ils ressentent [5].

Le pédiatre se trouve dans une position privilégiée pour donner aux adolescents l'occasion de parler de leur attirance et de leur orientation sexuelle. L'entretien médical se tient dans un cadre de confidentialité qui est un gage de qualité et de continuité des soins pour les adolescents [6]. La légitimité des questions liées à la santé permet au médecin d'aborder les sujets les plus intimes comme la sexualité, la santé mentale ou les substances dans de bonnes conditions.

Un outil mnémotechnique comme le HEADSSS situe la plainte dans un contexte global en explorant aussi bien les habitudes de vie, les compétences que les difficultés des jeunes [7]. Le médecin peut alors poser des questions qui permettent d'ouvrir le dialogue et de montrer par des questions appropriées que la parole est possible (Avez-vous une relation amoureuse ? Etes-vous d'accord pour me parler de vos attirances sexuelles ?) [8]. Le pédiatre qui connaît les parents de son patient peut aborder l'environnement familial en aidant les jeunes patients à communiquer avec leurs parents et leurs familles. Le médecin a aussi un travail de réseau à faire avec l'école, les clubs sportifs ou d'autres milieux de vie des adolescents pour qu'ils soient attentifs et accueillants [5,9].

*Correspondance : francoise.narring@hcuge.ch

3. Les aspects médicaux et préventifs

Devant la vulnérabilité et les prises de risque des jeunes attirés par les personnes de même sexe qu'eux, la question se pose d'aborder les infections sexuellement transmissibles (IST), en particulier le VIH et les hépatites [10]. Le dépistage des IST est une nécessité et l'examen clinique est souvent très utile si il y a eu des rapports sexuels non protégés. Le statut sérologique et les vaccinations devraient être abordés. L'examen clinique ouvre une porte sur l'intimité, favorisant les questions sur le fonctionnement du corps et la sexualité. Le cabinet du médecin est souvent le seul lieu où parler de ses inquiétudes et dévoiler des symptômes. L'examen clinique permet aussi parfois de découvrir des stigmates inavouables comme des scarifications par exemple. En utilisant l'éducation pour la santé, le médecin peut rassurer le jeune sur des perceptions ou des doutes concernant son corps. La santé mentale est particulièrement importante à aborder chez les jeunes qui se posent des questions sur leur identité sexuelle en raison de la prévalence élevée de tentatives de suicide et des suicides parmi les personnes homosexuelles [1]. Le rôle du médecin est de détecter des difficultés psychologiques et de prévenir les conséquences du malaise qui accompagnent les troubles identitaires et le vécu de discriminations ou d'exclusion. A l'adolescence et chez le jeune adulte, un grand nombre de troubles psychiques restent non diagnostiqués en raison de l'absence d'évaluation adaptée.

L'évaluation peut se poursuivre avec les parents et l'entourage des adolescents, avec leur accord, dans le but de les soutenir et d'apporter les soins nécessaires aux jeunes patients.

Le pédiatre dispose d'un réseau pour orienter ses patients vers des lieux de soin ou des structures appropriées qui peuvent répondre aux besoins des jeunes homosexuels, en particulier en rompant l'isolement dans lequel certains vivent leur développement identitaire et social.

4. Conclusion

Les pédiatres et les médecins de premier recours sont particulièrement bien placés pour offrir aux jeunes l'occasion d'aborder des sujets délicats mais très importants comme l'orientation sexuelle. La formation des praticiens dans le domaine de la médecine de l'adolescent suppose l'acquisition de compétences

pour établir un climat de confiance et une relation adéquate avec l'enfant qui grandit, aux différents stades de son développement. Pour saisir toutes les opportunités, les médecins devraient être à l'aise eux-mêmes avec les sujets touchant la sexualité et la santé mentale pour pouvoir les aborder avec les adolescents et proposer un soutien et des soins aux jeunes qui sont homosexuels ou qui se posent des questions sur leur orientation sexuelle.

Références

- [1] Firdion JM, Beck FO, Schiltz MA. Les minorités sexuelles face au risque suicidaire en France. *Bull Epidémiol Hebd* 2011;47-48:508-10.
- [2] Frappier J, Girard M, Meilleur D, et al. L'orientation sexuelle et l'homosexualité. In: Michaud PA, Alvin P, editors. *La Santé des adolescents*. Lausanne: Editions Payot; 1997.
- [3] Remafedi G. Adolescent homosexuality: psychosocial and medical implications. *Pediatrics*. 1987;79:331-7.
- [4] Narring F, Stronksi Huwiler SM, Michaud PA. Prevalence and dimensions of sexual orientation in Swiss adolescents: a cross-sectional survey of 16 to 20-year-old students. *Acta Paediatr* 2003;92:233-9.
- [5] Kaufman M ; Société Canadienne de Pédiatrie, Comité de la santé de l'adolescent. L'orientation sexuelle des adolescents. *Paediatr Child Health* 2008;13:626-30.
- [6] Ford CA, Millstein SG, Halpern-Felsher BL, et al. Influence of physician confidentiality assurances on adolescents' willingness to disclose information and seek future health care. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:1029-34.
- [7] Meynard A, Haller DM, Navarro C, et al. Prises de risque à l'adolescence : stratégies et outils pour les consultations en médecine de premier recours. *Rev Med Suisse* 2008;4:1451-5.
- [8] Adolescent health: enhancing the skills of general practitioners in caring for young people from culturally diverse backgrounds, GP resource kit, 2nd ed. Sydney, NSW Centre for the Advancement of Adolescent Health and Transcultural Mental Health Centre, 2008. (http://www.caah.chw.edu.au/resources/gpkit/Complete_GP_Resource_Kit.pdf)
- [9] Frankowski BL; American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Sexual orientation and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:1827-32.
- [10] Halpern CT. Same-sex attraction and health disparities: do sexual minority youth really need something different for healthy development? *J Adolesc Health* 2011;48:5-6.

Rôle des lignes téléphoniques

J. Chambry

Fondation Vallée, 7 rue Bensérade, 94250 Gentilly, Conseiller clinique EPE-IdF de France, France

L'adolescence est une période de mutation sous la pression du processus pubertaire. Le corps se modifie, la construction identitaire s'accélère, la sexualité génitale devient accessible. Il peut arriver que l'adolescent ressente une attirance pour un copain ou une copine du même sexe. Cette attirance peut être source de questionnement voire d'angoisse sur une possible homosexualité ou bisexualité. Avec qui partager ces interrogations ? Plusieurs lignes téléphoniques permettent d'avoir accès à des interlocuteurs neutres qui peuvent accueillir ces demandes voire parfois apporter des réponses.

Peu à peu, ces attirances peuvent devenir expériences, se transformer en de vraies rencontres. L'homosexualité apparaît alors comme une possibilité pour l'adolescent. Au-delà de ce que l'adolescent ressent au fond de soi, faire face au regard des autres, au jugement encore souvent fréquent sur l'homosexualité est bien difficile : l'adolescent peut se sentir seul avec ses impressions ou ses doutes. Cela peut entraîner une grande souffrance, voire des idées suicidaires. Il est rarement facile « *d'assumer* » son homosexualité. Au moment de la puberté, lorsque le jeune adolescent découvre qu'il est attiré par des personnes de son propre sexe, sa vie est totalement chamboulée. Il devient détenteur d'un secret qu'il a bien sûr envie de partager. Mais avec qui ? L'adolescent sait que s'il parle, il risque de se mettre en danger. L'adolescent se sent différent de ses copains et copines et il a peur de s'exposer à des critiques parfois violentes. Il se sent souvent très isolé(e) et au début, il peut ressentir de la honte ou de la culpabilité. Choisir de révéler son homosexualité est une démarche difficile, pour tous et quel que soit son âge. Beaucoup d'adolescents homosexuels ont en effet l'impression qu'ils ne peuvent en parler à personne. Ils appréhendent énormément la réaction de leur famille et de leur entourage et ils ont par conséquent très peur d'apprendre leur homosexualité à leurs proches.

Se cacher, se taire, et mentir peuvent parfois sembler être la seule solution pour se protéger des réactions négatives – réelles ou supposées – de l'entourage. Il hésite à se confier, par peur de ne pas être compris ou d'être rejeté. Les lignes téléphoniques permettent de trouver un interlocuteur qui ne jugera pas, qui respectera l'adolescent en tant qu'individu et qui l'écouterait en toute confidentialité. Il arrive que la souffrance liée à l'isolement mais aussi parfois en suite aux agressions homophobes, soit trop forte et que le suicide apparaisse comme la seule voie possible.

Pouvoir bénéficier d'une écoute bienveillante qui permet de replacer le cadre de la loi face à l'homophobie et d'accompagner vers des lieux de soins est indispensable.

La découverte de l'homosexualité est un moment difficile à traverser pour l'adolescent, mais également pour ses parents. Si les mentalités ont beaucoup évolué ces dernières années, le *coming out* reste une étape difficile pour l'adolescent, en pleine construction de son identité. Il n'est déjà pas toujours simple d'effectuer le passage de l'adolescence, que dire alors quand le jeune se découvre une orientation sexuelle qui ne correspond pas à la norme ambiante ?

Les parents ont un rôle essentiel à jouer, car ils sont en première ligne et ont une importance affective primordiale pour le jeune. Même si la révélation de l'homosexualité de leur enfant est un choc, ils sont les mieux placés pour l'accompagner à accepter son identité et l'aider à se construire une vie épanouie. Fort de ce soutien, le jeune aura déjà moins de difficultés à se faire accepter par les groupes dans lesquels il est inséré.

Les lignes téléphoniques de soutien à la parentalité permettent de guider les parents face à leur questionnement. Les parents ne doivent pas enfermer leur adolescent dans une case. Ils ne doivent pas interpréter des signes qui n'en sont pas. Les adolescents se recherchent. La peur de la différence, celle de l'autre sexe notamment, les incite parfois à chercher du « même » pour se rassurer. Ces expériences ne les inscrivent pas de manière définitive dans une orientation sexuelle. Il est important que les parents se montrent ouverts, sans être intrusifs. Si l'adolescent déteste que ses parents évoquent sa sexualité, il attend d'eux qu'ils respectent son sentiment amoureux. À cet âge, l'amour compte plus que l'attirance physique. Ce n'est pas parce qu'il ou elle est homo qu'il faut éluder ce sujet. Certains parents sont en difficultés face à leurs convictions religieuses ou pensent encore que l'homosexualité est un trouble qui doit être prise en charge. Il est important d'accueillir leurs questions avec bienveillance et d'y répondre sans ambiguïté pour leur permettre de trouver leur place auprès de leur adolescent.

L'espace téléphonique permet de pouvoir partager les représentations des adolescents et des parents autour de l'homosexualité et d'apporter des réponses les plus concrètes possibles.

Pour de plus amples informations : www.filsantejeunes.com ; www.epe-idf.com

Cœur et hyperinsulinisme maternel ou fœtal

G. Vaksman

INTERCARD, Hôpital privé de La Louvière, 69 rue de La Louvière, 59000 Lille, France

L'hypothèse de Pedersen formulée dès le début des années 1950 permet d'expliquer les conséquences fœtales du diabète maternel d'une façon simple et logique : « l'hyperglycémie maternelle entraîne l'hyperglycémie fœtale qui est elle-même responsable de l'hypertrophie des îlots de Langerhans du fœtus et de l'hypersécrétion d'insuline » [1,2]. Cette hypothèse a ensuite été corroborée expérimentalement par de nombreux travaux qui ont montré que l'insuline maternelle ne traversait pas la barrière placentaire, qu'en revanche les glycémies maternelles et fœtales étaient très voisines et que la concentration d'insuline au cordon, donc d'origine fœtale, était étroitement corrélée avec la croissance fœtale aussi bien chez l'homme que chez l'animal [3,4].

L'insuline a un rôle majeur dans la régulation des substrats énergétiques. Son effet anabolisant est très marqué en présence de son substrat de prédilection qu'est le glucose. Ce dernier est converti en acides gras qui sont stockés dans le tissu adipeux ou en glycogène qui est stocké dans le tissu musculaire ou dans le foie. L'hypersécrétion d'insuline par le pancréas fœtal débute après 20 semaines d'aménorrhée (SA) et c'est cette hypersécrétion secondaire à l'hyperglycémie fœtale qui est responsable de l'essentiel des manifestations de la fœtopathie diabétique. Parmi ces manifestations, la cardiomyopathie du fœtus et du nouveau-né de mère diabétique est caractérisée par une hypertrophie des parois du cœur qui prédomine sur le septum interventriculaire [5-7]. Elle est plus fréquente en cas de diabète maternel mal équilibré mais a également été décrite en cas de contrôle métabolique satisfaisant. Dans ce cas, on incrimine plus les fluctuations de la glycémie source d'hyperinsulinisme que la valeur de la glycémie pour expliquer l'hypertrophie.

L'hypertrophie des parois du cœur est plus marquée que ne le voudrait la croissance des fœtus souvent macrosomes. L'augmentation de l'affinité des récepteurs myocardiques pour l'insuline permettent d'expliquer cette hypertrophie sélective.

Les effets de l'hypertrophie myocardique sont généralement limités. Les études doppler ont montré une modification des flux intracardiaques chez les fœtus de mère diabétique mais ces modifications n'ont pas de conséquence hémodynamique importante [8,9]. Ces modifications de flux sont probablement multifactorielles. Elles sont secondaires à l'hypertrophie myocardique mais aussi aux modifications de pré- et de post-charges. L'augmentation du métabolisme oxydatif des fœtus de mère dia-

bétique est responsable d'une hypoxémie chronique qui a pour conséquence une polyglobulie (augmentation de la pré-charge) et une hyperviscosité sanguine [6]. Une adaptation à l'hypoxémie est aussi caractérisée, chez l'enfant de mère diabétique, par une augmentation du volume placentaire qui peut aussi influencer les flux sanguins du fœtus par diminution de la post-charge. Lorsque l'hypertrophie myocardique est majeure, la cardiomyopathie du fœtus et du nouveau-né de mère diabétique peut s'exprimer sous la forme d'une cardiomyopathie obstructive ou d'une insuffisance cardiaque aiguë. Cette expression est cependant rare et la plupart du temps la cardiomyopathie est asymptomatique et résolutive en quelques semaines lorsque l'enfant est extrait du milieu intra-utérin qui favorise l'hypertrophie (figure 1).

La cardiomyopathie hypertrophique du fœtus et du nouveau-né de mère diabétique est donc rarement préoccupante mais doit être considérée comme témoin du mauvais équilibre du diabète maternel et doit faire considérer le fœtus et le nouveau-né comme potentiellement menacés par les nombreuses complications liées à l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie.

Références

- [1] Pederden J. Diabetes and pregnancy: blood sugar of newborn infants (Ph. D Thesis). Danish Science Press, Copenhagen:1952:230.
- [2] Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn: problems and management. The William and Wilkins Compagny, Baltimore, 1967:128-37.
- [3] Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, et al. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of diabetic mother. *Diabetes Care* 1994;17:640-8.
- [4] HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- [5] Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation* 1980;61:441-50.
- [6] Hornberger LK. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 2006;92:1019-21.
- [7] Macklon NS, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Br J Obst Gynaecol* 1998;105:661-6.
- [8] Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, et al. Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart. *Int J Cardiol* 2006;113:39-47.
- [9] Plourde G. Cardiac doppler flow velocities in fetuses of well-controlled insulin-dependent diabetic mothers. 1996: <http://www.medicine.mcgill.ca/mjm/issues/vo2no1/doppler.html>

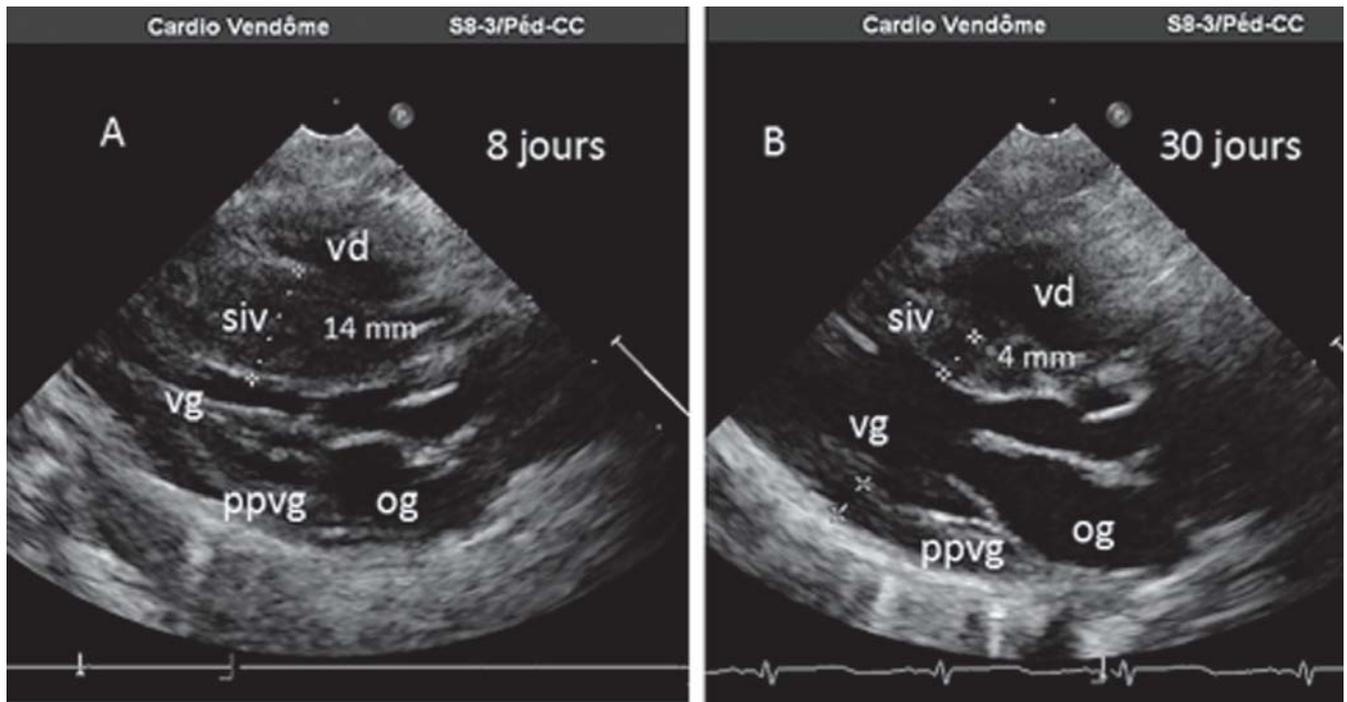


Figure 1
Échocardiographie d'un nouveau-né de mère diabétique

A. À 8 jours de vie, il existe une hypertrophie majeure du septum interventriculaire (SIV) de 14 mm (valeur normale < 5 mm).

B. À 30 jours de vie, le SIV a récupéré une épaisseur normale.

Og : oreillette gauche ; ppvg : paroi postérieure du ventricule gauche ; vd : ventricule droit ; vg : ventricule gauche.

Atteinte cardiaque au cours du syndrome transfuseur-transfusé à l'ère du traitement laser

V. Gournay

Service de cardiologie pédiatrique, CHU de Nantes, 44093 Nantes Cedex, France

1. Généralités

Le syndrome transfuseur-transfusé (STT) est une complication sévère et relativement fréquente (incidence de 10 à 15 %) des grossesses gémellaires monochoriales-biamniotiques. Un transfert sanguin du jumeau donneur vers son jumeau receveur via des anastomoses placentaires est à l'origine de cette pathologie, qui se manifeste par un déséquilibre de liquide amniotique (séquence hydramnios chez le receveur/oligoamnios chez le donneur). Cette situation engendre des perturbations hémodynamiques, neuro-hormonales et rénales. En pratique clinique, la gravité du STT est évaluée par la classification de Quintero qui compte 5 stades. Des signes de dysfonction cardiaque peuvent être présents dès les stades I ou II du Quintero chez le receveur. En revanche, l'atteinte cardiaque est très exceptionnelle chez le donneur.

2. Atteinte cardiaque

2.1. Type d'atteinte

L'atteinte cardiaque du receveur se caractérise par une hypertrophie biventriculaire, prédominant sur le ventricule droit, secondaire à la surcharge de pression et/ou de volume. Cette hypertrophie entraîne une dysfonction diastolique (trouble de la relaxation active et augmentation de la rigidité passive), responsable d'une augmentation des pressions de remplissage, puis d'anasarque à un stade très évolué. L'épaississement des parois du ventricule droit peut également conduire à une obstruction de la chambre de chasse, entraînant une sténose voire une atrésie de la valve pulmonaire d'abord fonctionnelle, puis organique [1]. Les mécanismes de l'atteinte cardiaque ne sont pas clairement élucidés, mais il semble que l'augmentation de post-charge joue un rôle prédominant par rapport à l'augmentation de pré-charge secondaire à la surcharge volémique. L'élévation de la post-charge est liée à une hypertension systémique parfois majeure, induite par les perturbations neuro-hormonales du STT. On observe en effet chez le receveur au cours du STT un taux élevé de facteurs vasoconstricteurs, tels que l'endothéline-1 et l'angiotensine II.

2.2. Diagnostic et suivi de l'atteinte cardiaque *in utero*

Le diagnostic et le suivi des manifestations cardiaques est fait grâce à l'échocardiographie. L'imagerie bidimensionnelle, le mode TM et le Doppler permettent d'évaluer l'épaisseur du myocarde, ainsi que ses fonctions systolique et diastolique. Des anomalies cardiaques sont ainsi détectées chez le receveur dans 50 à 60 % des cas dès les stades I et II de Quintero [2]. La prévalence et la sévérité de ces anomalies augmentent avec la progression du STT.

3. Pronostic

Le pronostic spontané du STT est sombre. Ainsi la mortalité, qui peut toucher l'un ou l'autre jumeau voire les 2, atteint 90 % en l'absence d'intervention. Chez le donneur, la mortalité est liée au retard de croissance intra-utérin et à l'atteinte rénale oligo-anurique, alors que chez le receveur elle est liée essentiellement à l'atteinte cardiaque. Dans les 2 cas, la prématurité est un facteur aggravant majeur.

4. Approches thérapeutiques

L'approche thérapeutique classique est l'amnioréduction, qui permet essentiellement de prévenir l'extrême prématurité secondaire à l'hydramnios. Plus récemment est apparu le laser, traitement causal permettant de supprimer les anastomoses placentaires responsables des échanges sanguins déséquilibrés. À la différence de l'amnioréduction, le laser permet de stopper l'évolution voire de faire régresser les signes d'atteinte cardiaque *in utero*, y compris lorsque la procédure est pratiquée au stade d'anasarque (stade IV) [3]. La mortalité cardiaque fœtale est 2,7 fois moins fréquente après un traitement par laser qu'après amnioréduction. Le laser améliore également la survie périnatale, grâce à une diminution de l'incidence de l'extrême prématurité et de la morbi-mortalité en postnatal [4]. Barrea et al. ont démontré en particulier que le traitement par laser diminue de moitié (31 % versus 57 %) l'incidence de l'insuffisance cardiaque postnatale par rapport à l'amnioréduction [5]. Des cas d'anasarque transitoires chez le donneur ont été rapportés dans un quart des cas par Gratacos et al. après une procédure

au laser. Par ailleurs, 3 cas d'hypertension artérielle pulmonaire néonatale persistante ont été décrits dans une série rétrospective de 373 nouveau-nés issus de 195 grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques compliquées de STT [6]. Dans les 3 cas, les nouveau-nés étaient receveurs et le STT avait été traité par laser.

5. Prise en charge postnatale

Le traitement par laser a permis de diminuer considérablement la fréquence et la sévérité des troubles hémodynamiques en période postnatale chez le receveur. Néanmoins, leur incidence reste d'environ 30 %. Leur prise en charge reste difficile et nécessite une surveillance clinique et échocardiographique rapprochée. La dysfonction endothéliale et les perturbations neuro-hormonales entraînent une hypertension systémique très sévère associée paradoxalement à une fuite capillaire. Ces troubles ont pour conséquence une augmentation de la post-charge et une hypovolémie particulièrement délétères dans un contexte de dysfonction myocardique systolique et diastolique. La prise en charge vise à améliorer la pré-charge des cavités cardiaques peu compliantes (remplissage vasculaire, limitation des pressions de ventilation) et à diminuer la postcharge par un traitement antihypertenseur (inhibiteur calcique). Il faut limiter l'usage des inotropes ayant un effet vasopresseur tels que l'adrénaline.

6. Conséquences à long terme

Le devenir cardiovasculaire à long terme est encore peu étudié. C'est un sujet particulièrement intéressant puisque la situation du STT est un modèle unique permettant d'explorer le développement cardiovasculaire de 2 individus génétiquement identiques soumis *in utero* à des conditions hémodynamiques et environnementales différentes. Une équipe allemande a pratiqué une échocardiographie à 10 ans chez 31 paires de jumeaux survivant après laser et 15 témoins, sans mettre en évidence de différence ni entre jumeaux, ni entre jumeaux et témoins [7]. Une deuxième étude a mesuré la tension et la rigidité artérielle chez 100 enfants issus de 50 grossesses gémellaires (27 avec STT, 13 traités par laser) à un âge moyen de 11 mois [8]. Si le STT n'avait pas été traité par laser, le profil de rigidité artérielle était très anormal avec une rigidité artérielle plus élevée chez le jumeau le plus petit (ex-donneur) que chez le plus gros (ex-receveur).

7. Conclusion

Le traitement par laser des grossesses compliquées de STT a permis d'améliorer considérablement la survie des enfants, notamment par une diminution de la morbidité cardiovasculaire. La prise en charge périnatale de ces enfants reste difficile et doit être menée au sein de services de néonatalogie de niveau III ayant une expertise hémodynamique. Le devenir cardiovasculaire à l'adolescence et à l'âge adulte de ces enfants doit faire l'objet d'études épidémiologiques.

Références

- [1] Nizard J, Bonnet D, Fermont L, et al. Acquired right heart outflow tract anomaly without systemic hypertension in recipient twins in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:669-72.
- [2] Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, et al. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:965-71.
- [3] Barrea C, Hornberger LK, Alkazaleh F, et al. Impact of selective laser ablation of placental anastomoses on the cardiovascular pathology of the recipient twin in severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1388-95.
- [4] Lenclen R, Paupe A, Ciarlo G, et al. Neonatal outcome in preterm monochorionic twins with twin-to-twin transfusion syndrome after intrauterine treatment with amnioreduction of fetoscopic laser surgery: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:450.e1-7.
- [5] Barrea C, Debauche C, Williams O, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: perinatal outcome and recipient heart disease according to treatment strategy. *J Paediatr Child Health* 2013;49:E28-E34.
- [6] Takahashi H, Takahashi S, Tsukamoto K, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:543-5.
- [7] Herberg U, Bolay J, Graeve P, et al. Intertwin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin-twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F380-5.
- [8] Gardiner HM, Taylor MJ, Karatza A, et al. Twin-twin transfusion syndrome: the influence of intrauterine laser photocoagulation on arterial distensibility in childhood. *Circulation* 2003;107:1906-11.

Conséquences cardiovasculaires à long terme du retard de croissance intra-utérin

G. Gascoïn*, C. Cipierre

Service de Réanimation et Médecine Néonatales, CHU Angers,
4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, France

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est une complication fréquente de la grossesse avec une prévalence de 8 % dans la population générale. Il se définit par une restriction de la croissance fœtale pendant la grossesse, « un fœtus qui n'a pas réussi à atteindre son potentiel de croissance », et nécessite d'avoir au moins 2 points de surveillance sur la courbe de croissance fœtale. Le terme RCIU est à distinguer du terme « petit pour l'âge gestationnel (PAG) » qui caractérise tous les nouveau-nés avec un poids et/ou une taille de naissance inférieurs au 10^e percentile (ou < - 2 DS selon le seuil choisi) par rapport à l'âge gestationnel (AG), terme qui ne tient pas compte de la cinétique de croissance pendant la grossesse.

L'objectif de cette table ronde est de décrire les conséquences cardiovasculaires à long terme du nouveau-né RCIU et/ou PAG. Le niveau de preuve scientifique de cette analyse repose essentiellement sur des études de cohortes (NP3) voire des méta-analyses sur cohortes (NP2). La principale difficulté rencontrée dans cette question est de dissocier les effets à long terme dus au RCIU et/ou PAG des effets dus à la prématurité.

Le concept de programmation fœtale, « l'hypothèse de Barker », est né de l'observation, au sein de la cohorte historique Hertfordshire (UK) (5 654 hommes), de l'augmentation de décès par infarctus du myocarde chez les garçons nés PAG et petits à 1 an [1] (NP3). Cette observation a par la suite été confirmée sur plusieurs études de larges cohortes : OR à 1,6 (IC 1,2 - 2,2) de décès par infarctus du myocarde chez les enfants nés PAG (< - 2 DS) vs eutrophes au sein d'une cohorte suédoise de plus de 35 SA (6 425 patients) [2], avec une corrélation négative entre poids de naissance et hypertension artérielle à l'âge adulte, indépendante du terme [3] (NP3). À partir du registre Irlandais (232 patients dont 108 nés PAG), les enfants nés PAG à terme avaient une pression artérielle à 50 ans augmentée, + 4,5 mmHg (IC 95 % 0,3 - 8,7) pour la systolique et + 3,4 mmHg (IC 95 % 0,2 - 6,5) pour la diastolique ($p < 0,05$ pour les 2 valeurs). Le risque d'avoir une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg ou de recevoir un traitement anti-hypertenseur est de 1,9 (IC 95 % 1,1 - 3,3) [4] (NP3). Au sein de la cohorte multicentrique américaine (NICH NN research network) (516 enfants), on observe une augmentation du risque d'hypertension artérielle à 6 ans chez les enfants nés dans un contexte de RCIU et à terme (RR 1,8, IC 95 % 1,2 - 2,7) [5] (NP3).

L'hypothèse initiale de programmation fœtale et d'association entre poids de naissance et pression artérielle est controversée par une méta-analyse récente (55 études depuis 2000, dont certaines études ayant 1 000 à 3 000 patients) qui ne retrouve pas de lien aussi fort entre le poids de naissance et la pression artérielle à l'âge adulte, avec une estimation de réduction seulement de 0,6 mmHg de pression artérielle par kg de poids supplémentaire à naissance [6] (NP2). La prématurité plus que la restriction de croissance fœtale modifie la pression artérielle à l'âge adulte sur une cohorte suédoise (430 sujets) avec une forte corrélation négative retrouvée entre terme naissance et pression artérielle à 49 ans, indépendante du poids de naissance ($r = -0,46$, $p = 0,001$) [7] (NP3). Sur une large cohorte néerlandaise (596 patients), il n'a pas été observé de corrélation entre RCIU et augmentation de pression artérielle à 19 ans [8] (NP3).

Une méta-analyse récente réalisée sur 10 études (3 083 enfants, 8 pays différents) (NP2), analysant la pression artérielle évaluée à 18 ans, retrouve la prématurité associée à une augmentation de la pression artérielle de 2,5 mmHg (et 3,8 mmHg sur les 5 études les mieux conduites) [9]. L'effet surajouté ou indépendant du RCIU/PAG n'a pu être étudié car seulement 2 des 10 études ajustaient leurs résultats à la croissance fœtale.

Le rattrapage statur pondéral trop rapide pourrait être un facteur supplémentaire intervenant dans la survenue d'hypertension artérielle. Au sein de la cohorte allemande LISAPlus (NP3), s'intéressant aux nouveau-nés avec un poids de naissance inférieur à 2 500 g et évalué à 10 ans (1 127 enfants), chaque augmentation de 10,2cm/an (2DS) de la vitesse de croissance staturale est associée à une augmentation de la pression artérielle systolique de 2,9 mmHg (IC 95 % 1,3 - 4,5) et chaque augmentation de 5,1 kg/an (2DS) est associée à une augmentation de la pression artérielle systolique de 2,1 mmHg (IC 95 % 0,5 - 3,7) et diastolique de 1,9 mmHg (IC 95 % 0,5 - 3,3) [10]. Au sein de la cohorte anglaise Barry Caerphilly Growth Study (679 enfants) (NP3), sur des nouveau-nés à terme évalués à 25 ans, la croissance pondérale et staturale immédiate post-natale est associée à une augmentation de la pression artérielle [11].

Une méta-analyse récente sur 27 études (17 030 enfants nés prématurés et 295 261 enfants nés à terme, évalués à 18 ans ou plus sur les différentes composantes du syndrome métabolique) (NP2) a montré que chez l'adulte jeune en bonne santé, la prématurité était associée à une augmentation significative de la pression artérielle systolique (4,2 mmHg, IC 95 % 2,8 - 5,7, $p < 0,001$)

*Correspondance :
gegascoin@chu-angers.fr

et diastolique (2,6 mm Hg, IC 95 % 1,2 - 4,0, $p < 0,001$). La différence observée chez la femme, en cas de prématurité, était plus importante que celle chez l'homme pour la pression artérielle systolique et diastolique. L'augmentation du taux plasmatique de LDL chez l'adulte jeune en bonne santé né prématurément (différence moyenne 0,14 mmol/L, IC 95 % 0,1 - 0,2, $p = 0,01$) laisse présager un risque plus élevé d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires à un âge plus avancé [12].

Au total, naître PAG avec ou sans RCIU est un facteur de risque de développer à l'âge adulte des maladies cardiovasculaires et de l'hypertension artérielle. Cependant des méta-analyses récentes ne retrouvent pas un lien si fort entre le poids de naissance et la pression artérielle à l'âge adulte contrairement à la prématurité qui augmente fortement l'incidence de cette complication. Le rattrapage staturo-pondéral trop rapide pourrait être un facteur supplémentaire intervenant dans la survenue d'hypertension artérielle. (NP2).

Références

- [1] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
- [2] Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008;117:405-10.
- [3] Bonamy AK, Norman M, Kaijser M. Being born too small, too early, or both: does it matter for risk of hypertension in the elderly? *Am J Hypertens* 2008;21:1107-10.
- [4] Spence D, Stewart MC, Alderdice FA, et al. Intra-uterine growth restriction and increased risk of hypertension in adult life: a follow-up study of 50-year-olds. *Public Health* 2012;126:561-5.
- [5] Shankaran S, Das A, Bauer CR, et al. Fetal origin of childhood disease: intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:977-81.
- [6] Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002;360:659-65.
- [7] Siewert-Delle A, Ljungman S. The impact of birth weight and gestational age on blood pressure in adult life: a population-based study of 49-year-old men. *Am J Hypertens* 1998;11:946-53.
- [8] Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J, et al. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. *Pediatrics* 2005;116:725-31.
- [9] de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012;59:226-34.
- [10] Thiering E, Bruske I, Kratzsch J, et al. Peak growth velocity in infancy is positively associated with blood pressure in school-aged children. *J Hypertens* 2012;30:1114-21.
- [11] Ben-Shlomo Y, McCarthy A, Hughes R, et al. Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension* 2008;52:638-44.
- [12] Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, et al. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013;131:e1240-63.

L'enfant de petite taille : de son quotidien au devenir à l'âge adulte

M. Colle

Cabinet de pédiatrie, 25 rue Boudet, 33000 Bordeaux, France

La petite taille est une notion essentiellement relative puisqu'elle naît d'un rapport à l'autre qui s'établirait d'entrée comme défavorable. Le déficit statural apparaît dès lors comme un stigmate qui discrédite celui qui en est porteur et entraîne une socialisation discriminatoire pouvant générer à son tour une souffrance psychologique. Passant du champ du social au champ du médical – puisqu'il y a potentiellement une thérapeutique – on peut risquer, au sujet du déficit statural, le terme de pathologie sociale. Les controverses concernant la qualité de vie des enfants de petite taille et l'amélioration éventuelle de celle-ci par l'hormone de croissance montrent que le problème est difficile à appréhender : loin des idées reçues du « heightism », la demande des parents est plutôt celle d'une possible mais exigible conformité sociale.

1. La petite taille peut entraîner une socialisation discriminatoire dans une école désinstitutionnalisée à l'image de la société

Dès la première socialisation, apparaît un décalage entre l'identité réelle et l'identité virtuelle de l'enfant, déductible des mensurations, un décalage entre l'âge, l'apparence et les capacités. Dès lors, *être petit* devient *être plus petit que* et conduit à *être trop petit pour ...*

Ce décalage bloque le processus de socialisation sur un discrédit, particulièrement à l'école où ces décalages sont normés par la classe d'âge, discrédit avec les pairs : impopularité ou popularité douteuse, comme avec les professeurs : abandon ou surprotection. M. Bruchon-Schweitzer insiste à ce titre sur l'importance du corps dans les situations d'évaluation : « *un bel enfant est un enfant qui pousse bien* » [1].

C'est la souffrance à l'école, le plus souvent, qui entraîne la consultation. Lieu crucial de vie et aussi d'évaluation pour un enfant, l'école donne lieu à des pratiques d'exclusion, moqueries, isolement, chosification, doutes sur les capacités, le tout en raison d'un décalage manifeste entre âge réel et âge physique du fait des mensurations insuffisantes.

Cela commence à la maternelle où l'enfant peut servir de jouet, de poupée que les autres enfants portent, habillent et déshabillent. Pour certains, ce sera à l'entrée en CP ou un peu plus tard à l'adolescence, les classes charnières étant estimées particulièrement douloureuses. L'enfant de petite taille, de tout âge, est victime de moqueries, de sobriquets en rapport avec sa taille : *nain*, bien sûr, mais aussi *minus*, *pin's*, *microbe*, *schtroumf...* La cruauté de ces appellatifs s'accompagne rapidement et comme en escalade, de comportements qui mettent l'enfant de petite taille à part des autres : bousculade, abandon ou encore utilisation. La différence est un facteur d'isolement, reconnaissent les parents. La cour de récréation devient l'espace dans lequel les rapports de force sont nettement liés aux mensurations. On comprend dès lors que, devant cette mutation qu'ils observent, les parents cherchent à préparer leur enfant à la lutte et que, pour ce faire, ils cherchent à les pourvoir de mensurations adéquates, au besoin par un recours médical.

2. La petite taille est un stigmate qui induit un certain type d'expériences relationnelles qui fait craindre, en retour, une construction difficile de la personnalité

L'enfant de petite taille est évalué à sa défaveur, des comportements s'en suivent et peuvent conduire jusqu'à l'enfant stigmatisé. Du handicap profond au simple trait physique, en passant bien sûr par les mensurations, le stigmate – un attribut qui jette un discrédit sur la personne qui en est affectée [2] – installe, au cœur même de l'interaction avec autrui, un décalage entre l'identité réelle et l'identité virtuelle de la personne et affecte sa crédibilité. Le processus de socialisation se bloque partiellement ou complètement sur ce discrédit et installe l'être dans le malaise, le mal-être, l'anxiété ou encore des stratégies d'adaptation bouffonnes. Le stigmatisé se replie sur lui-même et peut refuser toute vie sociale et scolaire. De là à envisager pour l'enfant discrédité un avenir *discréditable*, il n'y a qu'un pas.

Car, en toute logique, les parents craignent les effets retour de cette stigmatisation sur la construction psychologique de leur enfant et, en premier lieu, que cette dévaluation dont l'enfant est l'objet n'imprègne le regard qu'il porte sur lui-même. L'enfant se comporte en fonction des *attentes* qu'il perçoit à son sujet et cela constitue une sorte d'*empreinte sur la personnalité*. C'est

l'effet Pygmalion. Ainsi, d'un enfant très petit, on attendra des performances qui semblent s'accorder à sa taille plus qu'à son âge. L'implicite de ces attentes peut avoir des effets délétères : soit l'enfant s'y conforme et refuse de progresser, soit il tente de s'imposer de diverses manières, au travers de conduites compensatoires, mais toujours il répond à un miroir qu'on lui tend.

3. Les dysfonctionnements psychologiques possibles

Souvent la petite taille constitue un signe d'appel : agressivité, anxiété, dépression, tics, piterries, baisse de l'estime de soi, haine des autres, ... Mais il y a nécessité d'un diagnostic différentiel : est-on en présence d'un trouble réactionnel aux difficultés relationnelles et à l'image de soi qui en résulte (théorie des prophéties) ? d'une crise maturative ? d'un véritable état psychopathologique ?

Il convient aussi de faire la part des problématiques familiales : transactions interindividuelles autour du narcissisme parental, transactions intergénérationnelles autour du narcissisme familial (la taille de l'enfant comme signe d'appartenance).

4. Alors, la petite taille, un handicap ou pas ?

Dans la littérature, la petite taille est habituellement associée à des stéréotypes sociaux négatifs : les enfants de petite taille sont moins adaptés que les autres sur le plan psychosocial, ils sont mal traités, ils subissent moqueries et juvénalisation, ils ont de moins bons résultats scolaires. Pourtant, les études montrent que, en population générale, l'intégration, l'adaptation sociale et les caractéristiques psychologiques des enfants petits sont comparables à celles des enfants de leur âge. Ces études ne permettent pas de conclure quant à l'ampleur de l'impact de la petite taille sur la qualité de vie mais s'accordent sur le fait que l'estime de soi est diminuée. Elles supposent que ces enfants n'ont pas été en capacité de développer des stratégies leur permettant de faire face, au plan social et de la personnalité.

Les stéréotypes concernent aussi les adultes : Les hommes petits sont moins désirés par les femmes comme amis et comme maris, ils ont de moins bons métiers et sont moins payés [3], avec une sorte de programmation dès l'adolescence d'après une étude qui a montré une différence (négative ou positive) de rémunération à 33 ans, en fonction de la taille (petite ou grande) à l'âge de 16 ans, même si celle-ci se normalise ensuite ! [4].

5. Grandir : pour être plus grand ou pour être aussi grand que les autres ?

En la matière, la pré-notion sociologique veut que si l'on veut grandir, c'est pour être grand. Grand, c'est-à-dire, surtout, plus grand que les autres.

Or l'écoute des personnes concernées par le problème permet de l'affirmer : ceux qui veulent grandir le veulent, non pas pour être grand mais pour être normal, pour être comme tout le monde.

Il s'agit donc ici de considérer la nature d'une demande dont l'objet ne relève pas de la pathologie pure, mais semble répondre à ce que l'on pourrait appeler une pathologie sociale : ce sont le plus souvent des soucis d'ordre social que les parents ont en tête lorsqu'ils consultent pour une petite taille de leur enfant.

6. En résumé

Il est évident que les enfants et les adolescents de petite taille font l'objet de moqueries et de juvénalisation et tout aussi évident que certains enfants en souffrent. Mais chaque individu réagit avec ses capacités propres (dégagement de bonne qualité ou défenses plus ou moins pathologiques) et en fonction de son environnement familial, rassurant ou au contraire inquiétant en cas de « manque à gagner narcissique » d'un parent.

Il est beaucoup moins évident que cela entraîne des conséquences dans leur adaptation psychosociale. Un profil général de la petite taille n'existe pas, mais les idées toutes faites et les stéréotypes ont la vie dure.

Une évaluation et une aide psychologique devraient être proposées plus souvent, quoiqu'elles puissent se heurter à de la défiance de la part des parents ou de l'enfant. Cela pourrait éviter parfois d'attribuer à la petite taille toute la responsabilité du problème psychologique, s'il existe.

Références

- [1] Bruchon-Schweitzer M. Une Psychologie du Corps. Collection Psychologie d'aujourd'hui, PUF, 1990.
- [2] Goffman E. Stigmate, les usages sociaux des handicaps, Paris, Editions de Minuit, 1975.
- [3] Herpin N. Le pouvoir des grands, Collection Repères, La Découverte ed, 2006.
- [4] Persico N, Postlewaite A, Silverman D. The effect of adolescent experience on labor market outcomes: the case of height. J Political Economy, 2004;112:1019-53.

L'enfant adopté

J.-V. de Monléon

Pédiatrie 1, CHU de Dijon, 14 Bd Gaffarel, 21079 Dijon cedex, France

Si l'adoption n'est pas une maladie, l'enfant adopté peut être véritablement considéré comme un enfant différent. L'adoption, et plus encore l'adoption internationale, est un phénomène qui fascine, surprend, et nous empêche parfois d'être objectifs. Baignés par les nombreux mythes qui ont pour héros des enfants adoptés, nous nous satisfaisons trop souvent de grandes théories symboliques, plutôt que de rechercher les véritables étiologies des problèmes rencontrés.

Par exemple, d'aucuns prétendent que si l'adolescent adopté ne va pas bien, la cause en serait principalement la méconnaissance de ses origines biologiques. De même, les troubles de l'attachement sont trop souvent mis en avant. Et, s'il est très intéressant de comprendre cette grave pathologie, elle reste fort heureusement rare. Si certains enfants, adolescents et jeunes adultes adoptés ne vont pas bien, les causes en sont diverses et il convient de les rechercher avec patience et soin.

On peut définir 5 types d'étiologies, en relation ou non avec les différences propres à l'adoption, qui peuvent causer le mal-être des adoptés. Elles sont souvent associées et il est indispensable d'avoir cette notion d'hétérogénéité.

1. L'avant adoption

Même si l'enfant est adopté tout petit, beaucoup de choses se sont passées avant l'adoption.

Cela commence par l'inné et, si l'on sait que la génétique joue un rôle, il est parfois dangereux de l'évoquer au moindre comportement suspect, à la moindre déviance. La petite phrase : « On ne connaît pas les gènes ! » est facile et dangereuse. Cette première étiologie doit donc rester un diagnostic d'élimination.

En plus de l'inné, il y a surtout l'environnement dans lequel les enfants ont vécu avant l'adoption. D'éventuelles maltraitances et carences peuvent peser grandement sur l'évolution psychique. Et un orphelinat, même chaleureux et humain, reste un orphelinat ; un temps prolongé dans un tel endroit rend plus difficile l'adaptation à la vie future.

2. La séparation et l'adoption

Avant l'adoption il y a forcément une séparation avec la famille biologique. Celle-ci est trop souvent taxée d'*abandon*, sans

chercher à voir plus loin, alors que les causes de séparation sont multiples :

- Problèmes socio-familiaux et économiques : ils représentent de loin la raison la plus fréquente, la structure familiale et les ressources économiques ne permettant pas aux parents biologiques de garder leur enfant.
- Carence de soins ou maltraitance : surtout observées dans des pays où les services sociaux sont développés (Europe de l'Est, Amérique Latine), les autorités administratives décidant de la séparation d'avec la famille.
- De véritables abandons : c'est-à-dire des enfants laissés, sans plus se préoccuper de leur avenir, que ces abandons soient sécurisés (enfants nés sous le secret) ou non (enfants trouvés dans la rue).
- Décès parental : il s'agit alors des orphelins au sens véritable du terme.
- Causes sanitaires : la séparation est provoquée par un problème de santé, difficile à prendre en charge dans le pays d'origine, ou par la famille de naissance. L'adoption est alors la solution trouvée pour permettre à l'enfant d'avoir des soins appropriés, et ainsi un avenir.
- Causes culturelles : dans certaines ethnies, des enfants sont porteurs d'un interdit (gémellité, albinisme, naissance sous de mauvais auspices) qui interdisent sa vie dans cette société.
- Inconnue : quand aucune explication n'est fournie par les autorités du pays d'origine.

Chacune de ces causes peut être source de problèmes spécifiques, tout expliquer par un pseudo « choc de l'abandon » est donc très réducteur.

Le moment de l'adoption est aussi primordial : la façon dont l'amalgame se réalise, dont les liens se tissent. C'est à ce moment que peuvent se mettre en place des troubles de l'attachement.

3. La famille adoptive – Les parents

Parfois exagérée, parfois niée, la responsabilité propre des parents adoptifs, de par leur histoire et leur cheminement, peut être la source de troubles à long terme.

Moins variés que les causes de la séparation, les faits qui poussent des parents à adopter des enfants sont toutefois divers. Les plus fréquents sont les défauts de fécondité médicaux (stérilité) ou sociaux (célibat, homosexualité) ; ils sont plus fréquents que l'adoption dite « humanitaire », réalisée par des familles ayant déjà des enfants biologiques.

Chacune de ces causes pourra être source de soucis psychologiques familiaux. Ainsi, quelques familles adoptant du fait de troubles de la fécondité peuvent ne pas avoir fait le deuil de l'enfant biologique et avoir un comportement ambigu avec leurs enfants. Par contre, une adoption véritablement humanitaire, sans profond désir d'enfant, peut faire naître un sentiment de dette, tout à fait inapproprié chez les enfants.

Face à l'adoption et à ses éventuels problèmes, certaines familles, démunies, peuvent avoir des réactions maladroites, éprouver des remords, une culpabilité ou un fatalisme qui ne feront qu'entretenir et prolonger ces difficultés.

Parfois, cela peut être une autre cause de stress familial (maladie, chômage, maltraitance) qui est la cause des difficultés familiales, mais l'adoption est mise en avant, stigmaté bien visible, mais parfois aussi, bien pratique.

4. La société

La maltraitance sociétale, totalement sous-estimée, est sans aucun doute le principal facteur de déséquilibre dans l'adoption. Dans des ethnies où l'adoption est plus ancienne, mieux acceptée, voire banalisée, enfants et adolescents adoptés ou biologiques sont regardés de la même façon. L'adoption est naturelle, habituelle, et les enfants évitent ainsi des réflexions, des mises à l'écart, voire même des mauvais traitements.

Que cela vienne de l'école, des médias ou parfois de l'inconnu que l'on croise dans la rue, des remarques inappropriées, maladroites fusent : « Et combien il vous a coûté ? », « Et sa "vraie" maman, elle était d'accord, ça ne lui a pas fait trop de peine ? ». Alors qu'une telle indiscretion serait considérée comme très impolie envers des familles biologiques, elle semble naturelle pour certains, comme si l'enfant adopté était l'enfant de tous. Ces deux petites phrases sont (souvent de manière involontaire) très perverses, jetant l'opprobre et le discrédit sur l'adoption pour la première, niant la réalité de la filiation adoptive pour la deuxième. Elles sont, de plus, souvent exprimées devant l'enfant, comme si celui-ci ne les entendait pas.

En plus de ce regard critique sur une filiation différente, beaucoup d'adoptés subissent un regard particulier sur leur différence physique. Le racisme est fréquent, différent de celui dont souffrent les populations d'origine immigrée. Si les enfants adoptés évitent parfois les injures racistes, ils endurent des réflexions, jugées parfois comme anodines, mais qui excluent de la même façon, en s'appuyant sur des clichés : cela reste du

racisme de dire qu'un enfant d'origine africaine « a le rythme dans la peau », qu'il sera bon en sport, alors qu'un petit asiatique sera forcément sage, sérieux et travailleur.

5. L'adolescence

Les adolescents adoptés sont souvent présentés comme de vrais épouvantails. Comme si tous les problèmes apparaissaient brutalement à cet âge de la vie. Le passage délicat que représente l'adolescence semble d'autant plus difficile en ce début de ^{xxi} siècle, avec en particulier des adolescents perdus par le manque de limite. Les adoptés peuvent avoir aussi une adolescence difficile mais, une fois encore, la curiosité peut prendre le pas sur la réflexion.

Lors de l'entrée dans l'âge adulte, les adoptés arrivent avec tous ces bagages. Et, si on peut espérer que l'adolescence est derrière eux, d'autres phénomènes seront toujours là, et tout particulièrement la maltraitance sociétale avec sa curiosité et ses ostracismes. Un changement notable intervient cependant chez les jeunes adultes adoptés, alors qu'ils sont eux-mêmes en âge de devenir parents : les interrogations sur leurs origines, peu présentes auparavant, peuvent devenir primordiales. Si beaucoup de jeunes adoptés vivent ce questionnement sans trop d'encombre, c'est bien à cet âge-là que ce phénomène de la quête des origines existe, bien plus qu'à l'adolescence.

6. Conclusion

Comme tout enfant, l'enfant adopté doit avant tout être regardé pour ce qu'il est, en tenant compte de son histoire, mais sans non plus y accorder une importance qui cacherait de véritables étiologies. La maltraitance sociétale, même si celle-ci est discrète, insidieuse et involontaire, ne doit pas être niée ou oubliée. Elle concerne tous et doit nous faire commencer par une réflexion sur nos propres comportements et *a priori*. Il faut surtout se rappeler que, lorsqu'on parle d'enfant, d'adolescent ou d'adulte adopté, le mot le plus important n'est pas l'adjectif.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues auprès de l'auteur.

Entre anxiolyse et sédation : de quoi parle-t-on ?

O. Noizet-Yverneau*, M. Schell

Équipe Régionale Ressource de Soins Palliatifs Pédiatriques Champagne-Ardenne,
Institut Alix de Champagne, CHU, 46 rue Cognacq-Jay, 51100 Reims, France

Les soins palliatifs (SP) ont pour finalité l'accompagnement médical et humain de patients gravement malades, permettant le meilleur confort global, physique et psychologique en particulier, jusqu'à la mort. Face à une mort proche, une anxiolyse est souvent nécessaire, et la question d'une sédation peut se poser. Dans ce contexte, il est essentiel de rappeler en quoi la sédation et l'anxiolyse sont deux démarches de soin distinctes, aux frontières parfois ténues.

1. Définitions par les sociétés savantes

L'**anxiolyse** (du grec *anxios-lyticos* : qui dissout l'anxiété) permet de traiter l'anxiété, expérience émotionnelle et sensorielle à type d'« état de désarroi psychique ressenti en face d'une situation et s'accompagne d'un sentiment d'insécurité » [1].

En médecine, la **sédation** (du latin *sedatio* : apaiser) est définie dans les champs des SP et de la réanimation, sans recouvrir totalement la même entité (Tableau 1). Alors que les réanimateurs parlent de sédation-analgésie, « ensemble des moyens pharmacologiques ou non, mis en œuvre pour assurer le confort et la sécurité de la prise en charge du patient dans un milieu source d'agressions physiques et/ou psychologiques » [2], la sédation en SP renvoie principalement à la situation de détresse en phase terminale. En 2009, la Société Française d'Accompagnement et de SP (SFAP) la définissait comme « la recherche par des moyens médicamenteux d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience. Son but est de diminuer ou de faire disparaître la perception d'une situation vécue comme insupportable par le patient, alors que tous les moyens disponibles et adaptés à cette situation ont pu lui être proposés et/ou mis en œuvre sans permettre d'obtenir le soulagement escompté. » [1]. Elle peut être profonde ou non, continue ou intermittente, curative ou préventive. Le Midazolam, anxiolytique, narcotique et amnésiant, en est la molécule de première intention, à la posologie minimale efficace pour l'objectif de profondeur de sédation fixé.

La sédation regroupe donc des modalités et objectifs différents selon le contexte médical (soins palliatifs ou non). Elle vise à apaiser (faire perdre la notion de souffrance) en diminuant la

vigilance et donc de la vie relationnelle, alors que l'anxiolyse vise à dissoudre un sentiment d'insécurité en conservant, sauf effet non désiré de la molécule, la vigilance du patient. La sédation passe par l'utilisation de médicaments hypnotiques (*hypnos* : en grec, sommeil) qui ont également des propriétés anxiolytiques et peuvent être dépresseurs respiratoires : ainsi, selon les posologies utilisées, le Midazolam pourra être, à posologie croissante, anxiolytique, puis sédatif, puis dépresseur respiratoire.

2. Confusion entre sédation et anxiolyse

En pratique, la **confusion entre anxiolyse et sédation** n'est pas rare, liée à l'utilisation fréquente d'un terme pour un autre et la difficulté d'évaluer les symptômes d'anxiété, ce diagnostic étant difficile car polymorphe et sans échelle validée en SP, et nécessitant une démarche diagnostique rigoureuse, à laquelle les soignants ne sont peut-être pas assez formés ; or c'est la séméiologie qui, en déterminant le symptôme, en indique le remède et ses objectifs (Tableau 1). La fréquente confusion des mots et des maux peut alors amener à vouloir diminuer la vigilance d'un patient là où il nécessiterait seulement un traitement anxiolytique.

Malgré tout, les **frontières entre anxiolyse et sédation sont parfois ténues**, surtout lorsqu'on utilise une même molécule. Une enquête française auprès de 7 soignants d'un service d'oncologie adulte a montré qu'aucun ne disait être troublé par l'utilisation du Midazolam comme anxiolytique, au lieu d'utiliser un autre anxiolytique per os, pouvant faciliter la transition avec une sédation lorsqu'elle devient indiquée, le traitement et le dispositif d'administration étant déjà en place [3]. Cette pratique a été mentionnée dans une récente enquête française auprès des Équipes Régionales Ressources de Soins Palliatifs Pédiatriques portant sur les pratiques en termes de sédation à domicile, soulignant sa commodité : la posologie du Midazolam, débutée à visée anxiolytique (0,01 mg/kg/h), est augmentée si nécessaire pour une sédation (communication personnelle). Le risque peut-être alors au gommage des frontières entre les deux, alors que l'intentionnalité (apaiser en conservant le contact ou apaiser en faisant dormir) et les modalités décisionnelles (collégialité ou non) diffèrent.

*Correspondance :
onoizet-yverneau@chu-reims.fr

Tableau 1

Comparaison des caractéristiques de la sédation en soins palliatifs et/ou en réanimation et de l'anxiolyse.

	Sédation en soins palliatifs	Sédation en anesthésie-réanimation	Anxiolyse
Terminologie	Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes [1]	Sédation – analgésie [2]	–
Lieu	Hôpital/domicile/réanimation	Réanimation/SMUR	Hôpital/domicile
Collégialité requise	Oui	Non, hors SP	Non
Action sur	La vigilance*		L'anxiété
Objectif	Apaisement global par une diminution de la vigilance/un coma	Selon les situations : – Thérapeutique Ex : neuro-sédation – Sécurité – Confort – Prévention d'un inconfort en SP Ex : extubation, arrêt d'alimentation-hydratation	Sérénité
Echelles d'évaluation	Rudkin	Ramsay et autres	HAD, m-YPAS, RM-Smith**
Recours au MIDAZOLAM			
	1 ^{re} intention		Pas exclusivement
Posologies	Titration : 0,03 mg/kg à répéter jusqu'au score de Rudkin désiré Puis dose horaire : 50 % de la posologie totale de titration	Titration ; dose minimale efficace, selon les situations et objectifs voulus : jusqu'à 10 mg/kg/h (patient ventilé)	Préopératoire : 0,3 mg/kg [4] Soins palliatifs : 0,01 mg/kg/h***
Modalités	Continu/discontinu		
Effets du MIDAZOLAM			
Diminution de la vigilance	Recherchée		Indésirable
Dépression respiratoire	Non voulue, mais possible : Recours à une ventilation mécanique non indiqué (obstination déraisonnable)	Non voulue, mais possible : sauf contexte de SP, recours possible à la ventilation mécanique	Très peu probable à posologie anxiolytique

SP : soins palliatifs ; * : en agissant sur la vigilance, l'anxiété peut être diminuée ; ** : non validées en SP pédiatriques ; *** : posologie rapportée par certaines Équipes Régionales Ressources Soins Palliatifs Pédiatriques (données personnelles).

3. Du bon usage de la sédation

On constate actuellement une systématisation et banalisation de la sédation chez le patient en fin de vie. À l'heure où il est question d'introduire dans la loi le droit à une sédation profonde, il est plus que jamais nécessaire pour le médecin confronté à la fin de vie d'être au clair avec ces questions : de quoi l'enfant devant qui je suis a-t-il besoin ? Ai-je recherché et traité une anxiété ? Une bonne qualité de fin de vie pour lui nécessite-t-elle la diminution voire la suppression de sa vigilance ? Que viendrait-elle alors masquer, occulter, lui dérober ? Qui soigne-t-on alors : le patient, l'entourage, le soignant ? Quelle intention se cache derrière celle d'une sédation ?

4. Conclusion

Parce que le glissement sémantique et parfois pratique entre anxiolyse et sédation induit une confusion dans l'intention, les remèdes, et les procédures décisionnelles, il est plus que

jamais nécessaire d'être rigoureux dans la séméiologie – les maux – et la terminologie – les mots –, afin de ne pas se tromper d'objectif pour permettre une fin de vie la plus apaisée possible. Un travail pédagogique de clarification auprès du patient, des proches et des soignants est à chaque fois nécessaire.

Références

- [1] Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs, 2009. Sédation pour détresse en phase terminale et dans des situations spécifiques et complexes : recommandations de bonne pratique. <http://www.sfap.org/content/les-recommandations-de-la-sfap>.
- [2] Sauder P, Andreoletti M, Cambonie G, et al. Sédation et analgésie en réanimation (nouveau-né exclu). Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF). Ann Fr Anesth Réanim 2008;27:541-51.
- [3] Keessmann K. Confusion entre anxiolyse et sédation dans certaines situations en phase terminale ? Med Palliat 2012;11:173-80.
- [4] Baillard C, Beydon L. La prémédication en anesthésie. SFAR, 52^e congrès national d'anesthésie et de réanimation, Paris, 2010.

La « sédation sans symptôme » : quels repères en pédiatrie ?

S. Frache*, E. Batit

↓
Département de soins palliatifs, CHRU, Bd Fleming, 25030 Besançon cedex, France

1. Définition

La sédation se définit par « la recherche par des moyens médicamenteux d'une diminution de la vigilance pouvant aller jusqu'à la perte de conscience » selon la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs, ou « l'utilisation de moyens médicamenteux ou non, destinée à assurer le confort physique et psychique du patient, et à faciliter les techniques de soins » selon la Société française d'anesthésie réanimation. Dans le contexte de la fin de vie, l'utilisation du mot « sédation », expression composée d'un seul mot en 1963, s'est étoffée au cours des années pour devenir un concept complexe définissant précisément le contexte médical du patient : « sédation en fin de vie », « sédation palliative profonde et continue jusqu'au décès en fin de vie » [1].

2. Repères législatifs et recommandations en pédiatrie

Une évolution législative est attendue en 2015 sous la forme d'un « nouveau droit » à la sédation pour le patient. Actuellement, ce sont la loi du 22 avril 2005 dite « Léonetti » et l'article R.4127-37 du code de santé publique (2010) qui précisent la prescription d'une sédation en fin de vie en France.

- Le risque assumé de double effet : « Si le médecin constate qu'il ne peut soulager la souffrance d'une personne... qu'en lui appliquant un traitement qui peut avoir pour effet secondaire d'abrèger sa vie... ».
- L'utilisation d'une sédation « systématique » après une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives (LAT) : « le médecin, même si la souffrance du patient ne peut pas être évaluée du fait de son état cérébral, met en œuvre les traitements, notamment antalgiques et sédatifs, permettant d'accompagner la personne ... ».

En pédiatrie, selon des recommandations d'experts de soins palliatifs publiées en 2010, deux situations distinctes peuvent nécessiter la prescription d'une sédation [2].

- La phase terminale de l'évolution d'une maladie : situations aiguës à risque vital immédiat, ou symptômes réfractaires vécus comme insupportables par l'enfant.

- Après une décision de LAT (en réanimation pédiatrique, néonatalogie, neuropédiatrie...), la sédation est prescrite en prévention de symptômes intolérables car il n'est pas souhaitable d'attendre la survenue de ces symptômes pour instaurer ou majorer l'emploi des opiacés ou des benzodiazépines. Il s'agit précisément de la « sédation sans symptôme ».

3. Quels repères pratiques en pédiatrie pour une « sédation sans symptôme » ?

Si une décision de LAT semble imposer la prescription systématique d'une sédation, de nombreuses controverses existent dans la littérature scientifique, résumées sous cette expression provocatrice « traitement palliatif ou euthanasie déguisée ? » [3].

Au CHRU de Lille, une étude menée entre 2005 et 2011 a décrit les modalités de prise en charge après un arrêt de la nutrition et de l'hydratation artificielles (NHA) en période néonatale. Neuf décisions ont été prises pendant cette période, un biberon a été systématiquement proposé si le nourrisson en exprimait le besoin : 5 enfants sont décédés, 4 enfants ont survécu plusieurs mois [4]. Cette étude suggère des possibilités de « survie » dès lors que la prescription d'une sédation n'est pas systématique après une décision de LAT.

En 2010, la notion d'intentionnalité devient la distinction entre sédation et euthanasie [5]. En d'autres termes, la sédation serait définie par l'intention du prescripteur d'éviter des symptômes inconfortables au patient, alors que l'euthanasie par l'intention d'abrèger la vie du patient (à sa demande). L'intentionnalité devient un repère dans la pratique clinique, renforçant l'acceptation dans la communauté soignante du « double effet ». Cependant, le concept de l'intentionnalité est vite critiqué car non vérifiable, l'intention pouvant être une reconstruction de ce qu'a ressenti le médecin au moment de sa prise de décision [3]. La distinction entre mort intentionnelle et mort anticipée mais non provoquée existe mais est ténue, suggérant un continuum entre sédation et euthanasie [3, 5, 6].

Dès lors que les repères énoncés – législatif, savant, et celui de l'intentionnalité – ne suffisent pas à encadrer cette pratique de fin de vie, une réflexion s'impose lors de la prescription d'une sédation sans symptôme. Certaines questions semblent incontournables avant toute prescription.

*Correspondance :
s1frache@chu-besancon.fr

- Toute sédation sans symptôme fait suite à une décision de LAT. La prescription repose alors sur les mêmes arguments que ceux utilisés pour décider d'une LAT. Ainsi, si un arrêt de NHA est décidé chez un nouveau-né sur l'argument d'une vie inconfortable, la prescription d'une sédation suite à cette décision se justifiera afin d'éviter à l'enfant des souffrances liées à la décision d'arrêt de NHA. L'étude du centre d'éthique clinique de Cochin décrit ainsi un vécu parental « bon » même si la pratique semble « légèrement transgressive », alors que le vécu parental est difficile avec une durée insupportable de l'agonie de leur nourrisson dans le cas d'un arrêt de NHA sans sédation (sauf signe d'inconfort secondairement évalué) [7]. C'est en se posant la question de la conséquence de notre décision de LAT que l'on pourra trouver d'autres éléments de repère.
- Le contexte médical dans lequel se trouve l'enfant peut invalider la prescription d'une sédation sans symptôme. En effet, quel bénéfice attends-je d'une sédation lorsque l'enfant atteint d'une pathologie neuro-évolutive est en coma hypercapnique (soit la phase d'agitation engendrée par l'hypercapnie passée) ?
- Bien entendu, le choix de l'enfant et des parents est une autre question importante. En oncologie pédiatrique, 13,3 % des adolescents reçoivent une sédation en phase terminale et 43 % des enfants du même département (médiane d'âge 8 ans) [8]. Il semble que la sédation soit plus systématique chez le petit enfant que chez le plus grand, essentiellement sur l'argument qu'il est plus difficile d'évaluer son inconfort. La place des parents est également importante puisqu'elle conditionne leur vécu *a posteriori* : 60 % des parents vivent mal une décision d'arrêt de NHA s'ils ne participent pas au processus décisionnel [7].
- Enfin, il importe toujours de distinguer ces repères de ma souffrance de soignant, ou de mes représentations de la « bonne mort » [9,10]. Est-ce que je prescris une sédation sans symptôme de façon systématique après toute décision de LAT ? Que me dirait le pédiatre de soins palliatifs si je lui demandais son avis [3] ?

Au-delà des repères savants, législatifs, ou d'intentionnalité, la prescription d'une sédation sans symptôme nécessite une réflexion globale incluant l'enfant, ses parents, mais aussi mes représentations de soignant afin de garantir aux parents la non dérive vers des pratiques euthanasiques.

Références

- [1] Papavasiliou ES, Brearley SG, Seymour JE, et al. From sedation to continuous sedation until death: how has the conceptual basis of sedation in end-of-life care changed over time? *J Pain Symptom Manage* 2013;46:691-706.
- [2] Viillard ML, Suc A, De Broca A, et al. Indication d'une sédation en phase terminale ou en fin de vie chez l'enfant : propositions à partir d'une synthèse de la littérature. *Méd Palliative* 2010;9:87-97.
- [3] Mazzocato C. Sédation palliative : un traitement palliatif ou une euthanasie déguisée ? *Revue Internationale Soins Palliatifs* 2008;23:103-4.
- [4] Bétrémieux P. Soins palliatifs chez le nouveau-né. Paris : Springer ; 2011 : p. 149.
- [5] Cherny NI, Radbruch L; Board of EAPC. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* 2009;23:581-93.
- [6] Morrison W, Kang T. Judging the quality of mercy: drawing a line between palliation and euthanasia. *Pediatrics* 2014;133 Suppl 1:531-6.
- [7] Fournier V. « Des pratiques à l'épreuve du réel ». Article consulté en ligne le 03/09/2014 : http://www.liberation.fr/societe/2014/02/27/agonie-du-nourrisson-des-mots-sur-l-inconcevable_983448
- [8] Serinet MO, Michon J, Lefort MC, et al. La sédation en fin de vie chez l'enfant atteint de cancer : concordance avec les recommandations. *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique* 2013;1:21-31.
- [9] Foley RA. Les usages détournés des médicaments ou les dilemmes soulevés par l'agir sur le temps qui reste dans l'accompagnement de la fin de vie à l'hôpital. *Pensée plurielle* 2009;22(HS2):77-87.
- [10] Schepens F. Les soignants et la mort. Toulouse, Erès, collection Clinique du travail, 2013, 262 p.

Syndrome d'activation macrophagique : diagnostic et prise en charge aux urgences

P. Pillet^{a,b*}, M. Lagarde^a, M. Bailhache^a, S. Berciaud^a, O. Richer^{a,b}

^aService de pédiatrie médicale, Hôpital des Enfants, 33076 Bordeaux cedex, France

^bCentre de compétence Arthrites Juvéniles Idiopathiques et Maladies Auto-inflammatoires de l'enfant, Hôpital Pellegrin-Enfants, Place Amélie Raba Léon 33076 Bordeaux cedex, France

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes non malignes. L'évolution potentielle vers une défaillance multiviscérale mortelle en l'absence de diagnostic et de prise en charge appropriée en fait une urgence thérapeutique. La clinique associe principalement une fièvre prolongée, une altération de l'état général, parfois un syndrome confusionnel et des signes hémorragiques, une hépatosplénomégalie, une cytolyse hépatique, une pancytopenie, une élévation des LDH, de la ferritine, des triglycérides et une hypofibrinémie (Tableau I). Le SAM résulte d'une réponse immunitaire inadaptée de l'hôte par défaut de cytotoxicité et se caractérise par une prolifération et activation lympho-histiocytaire incontrôlée (Lymphocytes T CD8 et macrophages) induisant une dérégulation « hypercytokinémique » (IL-1, IL-6, IL-18, TNF α , IFN γ). En tant que syndrome, il répond à une grande variété d'étiologies, regroupées en deux cadres nosologiques.

- Les SAM « primaires » génétiquement déterminés touchent essentiellement les nouveau-nés et les nourrissons (lymphohistiocytose familiale, Chediak-Higashi, Griscelli, Hermansky-Pudlak type 2, Purtillo).
- Les SAM secondaires acquis touchent généralement des enfants plus âgés et compliquant de nombreuses pathologies : infections, médicaments, néoplasies, maladies inflammatoires ou auto-immunes systémiques.

Les critères diagnostiques issus des recommandations HLH-2004 (*Hemophagocytic Lymphohistiocytosis 2004*) sont cliniques, biologiques et cyto-histologiques [1] (Tableau I).

Dans l'urgence, un certain nombre de diagnostics différentiels doivent être envisagés : « syndrome malin » des maladies infectieuses, syndrome de Reye, coagulation intravasculaire disséminée, hémopathies malignes et hépatites fulminantes.

L'analyse des paramètres vitaux et hémodynamiques, l'évaluation de l'atteinte neurologique, du risque hémorragique et un bilan infectieux exhaustif sont les grands cadres de l'évaluation initiale qui vont conditionner le pronostic vital.

Le SAM peut compliquer une pathologie chronique connue, mais le plus souvent il révélera une situation aiguë ou constituera la première manifestation d'une maladie chronique. La prise en

charge en urgence doit ainsi concilier le traitement symptomatique immédiat et une stratégie diagnostique étiologique rapide permettant d'adapter le traitement à la cause sous-jacente si celle-ci n'est pas connue. Le traitement symptomatique repose donc sur la correction des troubles hydro-électrolytiques, d'un éventuel état de choc, des troubles hématologiques et de la coagulation (transfusion globules rouges, plaquettes, fibrinogène, plasma frais congelé, immunoglobulines), le soutien hémodynamique, le traitement des infections (en cas de neutropénie ou si un agent causal infectieux est suspecté).

La base du traitement étiologique repose en premier lieu sur l'éviction d'un éventuel facteur déclenchant (infectieux ou médicamenteux) et sur l'utilisation d'immunosuppresseurs (corticothérapie à forte dose et ciclosporine). Ces derniers doivent néanmoins être discutés selon la profondeur et la gravité du SAM et selon l'orientation étiologique.

Dans les formes primitives qui nécessiteront majoritairement à long terme une greffe de moelle, le traitement varie selon les écoles. En France, le schéma proposé par le groupe de Necker repose sur l'utilisation de chimiothérapie, ciclosporine et sérum anti-lymphocytaire [2]. Les recommandations éditées en 2004 (HLH 2004) associent de leur côté de fortes doses de dexaméthasone à de l'étoposide et de la ciclosporine.

Dans les formes secondaires à une hémopathie maligne, la chimiothérapie est la base de la prise en charge. En cas de DRESS syndrome, l'arrêt du médicament incriminé est une étape incontournable. Dans l'hypothèse d'une origine purement infectieuse, l'agent causal, qu'il soit bactérien, viral, fongique ou parasitaire doit être « traqué » et traité en urgence. Une mention spéciale doit être apportée à la leishmaniose viscérale (Kala-azar) grande pourvoyeuse de SAM. Le diagnostic est suspecté après un voyage en zone d'endémie et confirmé par la mise en évidence du parasite sur le myélogramme réalisé initialement puis sur les PCR et sérologies.

Dans le cadre des pathologies rhumatismales pédiatriques, le SAM peut être une complication sévère de nombreuses pathologies : Kawasaki, Sarcoïdose, Gougerot-Sjögren, Sclérodémie, Polyarthrite rhumatoïde, vascularite, Syndrome hyper-IgD, dermatopolymyosite. Le SAM est classique dans la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (AJI systémique ou Still) et du lupus. Dans 22 % des cas, le SAM est révélateur de l'AJI. Les manifestations les plus fréquentes sont la fièvre (96 %), l'hépatomégalie (70 %) et la splénomégalie (58 %). L'atteinte

*Correspondance :
Pascal.pillet@chu-bordeaux.fr

Tableau 1
Critères diagnostiques de syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Critères HLH 2004 [1] 5 critères sur 8	Critères diagnostiques préliminaires de SAM dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique [3] > 2 critères biologiques ou > 2 critères biologiques/cliniques
1. Fièvre	1. Thrombopénie
2. Splénomégalie	2. Hépatomégalie
3. Cytopénie (2 lignées/3) a. Hémoglobine < 90 g/L (< 100 g/L enfants < 4 semaines) b. Plaquettes < 100 10 ⁹ /L c. Neutrophiles < 1,0 10 ⁹ /L	3. Leucopénie (globules blancs < 4 g/L)
4. Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémie a. Triglycérides > 3,0 mmol/L b. Fibrinogène < 1,5 g/L	4. Hypofibrinogénémie
5. Hémophagocytose médullaire, splénique ou ganglionnaire	5. Augmentation des ASAT
6. Diminution ou absence NK-cell activité	6. Manifestations hémorragiques
7. Ferritine > 500 mg/L	7. Dysfonction du système nerveux central
8. sIL-2R > 2 400 U/mL	

du système nerveux central et les hémorragies sont présentes chez 35 % et 20 % des patients. L'hémophagocytose médullaire n'est retrouvée que dans 60 % des cas. Récemment un travail a permis de comparer les critères diagnostiques utilisés pour la HLH (HLH 2004) à ceux du SAM d'une AJI systémique [3] (Tableau 1). Ces derniers apparaissent plus adaptés que les critères HLH 2004 pour le diagnostic de SAM dans un contexte de maladie inflammatoire. Le SAM survient dans 50 % des cas à l'occasion d'une poussée concomitante de la maladie, avec un facteur déclenchant infectieux retrouvé dans un tiers des cas. Un tiers des patients nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs et la mortalité sous traitement est de 8 % [4].

La thérapeutique privilégiera la corticothérapie à fortes doses et la ciclosporine. En cas d'échec, l'utilisation de biothérapies (notamment les anti-IL1 dans la forme systémique d'AJI) doit être discutée en centre spécialisé. La place des biothérapies dans les SAM n'est pas bien établie. Il est néanmoins possible que les bloqueurs de l'IL1 aient un effet thérapeutique, puisqu'un travail américain a rapporté 12 cas rétrospectifs de patients avec SAM secondaire à une maladie inflammatoire (AJI, vascularite à ANCA, maladie de Kawasaki) d'évolution favorable sous anakinra à fortes doses. La place des biothérapies reste à évaluer à l'avenir [5].

Conclusion

Le SAM est une urgence vitale. Sa prise en charge dans un service d'urgence s'attache, après le diagnostic syndromique réa-

lisé, à évaluer l'atteinte neurologique, la gravité du syndrome hémorragique et le risque lié aux infections et à la défaillance multiviscérale. L'orientation étiologique est nécessaire très rapidement afin de débiter sans retard le traitement de la cause sous jacente.

Références

- [1] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
- [2] Mahlaoui N, Ouachée-Chardin M, de Saint Basile G, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics* 2007;120:e622-8.
- [3] Davi S, Minoia F, Pistorio A, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2871-80.
- [4] Minoia F, Davi S, Horne A, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3160-9.
- [5] Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(2):417-9.

Douleur abdominale aiguë : quand penser à une maladie rare ?

O. Richer*, M. Lagarde, M. Lerouge-Baillache, P. Pillet

Département de pédiatrie, Hôpital des Enfants, CHU, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

Les douleurs abdominales aiguës sont un motif très fréquent de consultation, que ce soit en cabinet de pédiatrie ou dans un service d'urgences. Les étiologies des douleurs abdominales sont multiples : médicales, chirurgicales, fonctionnelles. Il faudra s'attacher à rechercher parmi tous les patients consultants celui ou celle qui se présente avec une douleur abdominale révélatrice d'une maladie rare.

1. Purpura rhumatoïde

C'est la vascularite la plus fréquente en pédiatrie. L'incidence est variable entre 6 et 22 cas pour 100 000 enfants. La symptomatologie est liée à une atteinte des petits vaisseaux avec des dépôts d'IgA dans les tissus atteints. Le diagnostic est clinique et on considère la triade classique : purpura vasculaire, arthrites et douleurs abdominales.

On considère que les deux tiers des enfants ont des douleurs abdominales qui peuvent précéder ou être concomitantes de l'atteinte cutanée. Cinquante à 75 % des enfants vont développer une atteinte abdominale plus importante que des simples douleurs abdominales.

Les douleurs abdominales les plus fréquentes sont liées à un œdème des parois digestives voire à des hématomes de paroi. L'évolution de cette atteinte abdominale est le plus souvent bénigne mais des complications peuvent mettre en jeu le pronostic vital : invagination intestinale aiguë avec ischémie, perforation digestive, hématomérose, méléna. Néanmoins les complications chirurgicales restent rares (moins de 4 %).

De récents travaux ont montré une coexistence entre la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et des vascularites dont le purpura rhumatoïde. Plusieurs mutations du gène MEFV ont été rapportées chez des patients présentant un purpura rhumatoïde. Il est difficile de savoir pour l'instant si la présence de ces mutations (à l'état hétérozygote ou homozygote) influe sur la clinique et la sévérité du purpura rhumatoïde et /ou sur le développement d'une FMF.

2. Douleur abdominale et maladies auto-inflammatoires

Parmi les maladies rares à début pédiatrique, il existe un large spectre de pathologies dont on commence à comprendre les mécanismes physiopathologiques : les maladies auto-inflammatoires. Elles concernent le plus souvent une dérégulation de l'immunité innée. Elles peuvent être héréditaires (monogéniques) comme la plupart des fièvres récurrentes ou polyfactorielles comme la forme systémique d'arthrite chronique juvénile (maladie de Still de l'enfant).

D'un point de vue physiopathologique, il existe le plus souvent une atteinte de plusieurs organes de nature inflammatoire, les tissus étant infiltrés de polynucléaires neutrophiles. Parmi ces tissus, les séreuses sont particulièrement touchées dont le péritoine.

D'un point de vue clinique, il s'associe une fièvre avec des douleurs abdominales intenses qui peuvent dans certains cas en imposer pour un tableau pseudo-chirurgical.

Le tableau I résume les principales fièvres récurrentes héréditaires avec leur symptomatologie digestive.

3. Douleur abdominale et maladies systémiques inflammatoires

Que ce soit dans les maladies auto-immunes ou dans les vascularites, les douleurs abdominales sont très fréquentes du fait du caractère systémique de ces maladies. Il faudra alors s'attacher à rechercher d'autres signes cliniques s'intégrant dans un contexte inflammatoire auto-immun ou de vascularite.

Ces douleurs peuvent être le reflet d'une atteinte hépatique, pancréatique ou du tube digestif. Lorsque le diagnostic de ces maladies n'est pas fait, l'atteinte abdominale peut apparaître au premier plan et mettre en jeu le pronostic vital (ex : pancréatite aiguë dans une maladie de Crohn ou dans un lupus érythémateux disséminé aigu, perforation digestive dans une maladie de Behçet.....).

Le clinicien devra s'attacher à rechercher d'autres signes cliniques permettant d'orienter le diagnostic et ainsi choisir la bonne stratégie thérapeutique.

*Correspondance :
olivier.richer@chu-bordeaux.fr

Tableau I
Symptomatologie digestive des principales fièvres récurrentes héréditaires.

		FMF	MKD	TRAPS	FCAS	MWS	CINCA
Signes abdominaux	douleur abdominale	++	++	++	-	+	-
	péritonite	++	--	++	-	--	--
	vomissements	-	++	-	-	--	--
	diarrhées	-	++	+	-	--	--
Organes lymphoïdes	hépatomégalie splénomégalie	+	+	-	--	--	+

FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; MKD : déficit en Mévalonate Kinase ; TRAPS : syndrome périodique associé au récepteur 1 du TNF ; FCAS : urticaire familial au froid ; MWS : syndrome de Muckle-Wells ; CINCA : chronique infantile neurologique cutané articulaire.
 +++ : quasi constant ; ++ : habituel ; + : possible ; - : rare ; -- : exceptionnel.

4. Œdème angioneurotique héréditaire et douleur abdominale

L'angioedème héréditaire (AOH) est une maladie génétique caractérisée par la survenue d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux transitoires et récidivants responsables d'un gonflement localisé et/ou de douleur abdominale. La prévalence a été estimée à 1/100 000.

La maladie peut survenir à tout âge, mais elle débute le plus souvent chez l'enfant ou l'adolescent. L'AOH se manifeste par des œdèmes circonscrits, blancs, non prurigineux, persistant 48 à 72 heures et récidivant à une fréquence variable. Les œdèmes peuvent toucher les voies digestives et se traduire par un syndrome de pseudo-occlusion intestinale avec parfois ascite et choc hypovolémique.

5. Porphyrie aiguë intermittente et douleur abdominale

La porphyrie aiguë intermittente (PAI), maladie génétique avec déficit en porphobilinogène désaminase, se manifeste par la survenue, en général après la puberté, de crises neuro-viscérales intermittentes. Les douleurs abdominales sont très intenses et s'associent à des troubles neurologiques et/ou psychiques. Ces crises peuvent durer plusieurs jours. Sa prévalence en Europe est de l'ordre de 1/75 000, touchant de façon prédominante les femmes (80 %). Les crises sont le plus souvent déclenchées par des facteurs exogènes (médicaments, infections, jeûne, stress) et/ou endogènes (hormonaux, menstruations).

6. Hémoglobinurie paroxystique nocturne et douleur abdominale

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne, maladie chronique rare, acquise, clonale, est révélée le plus souvent par une anémie hémolytique chronique à test de Coombs négatif. Elle peut se manifester par des douleurs abdominales, souvent très intenses, qui sont liées à la dystonie des muscles lisses ou à une thrombose veineuse, notamment des veines sus hépatiques réalisant un syndrome de Budd-Chiari. Sa prévalence est de 16 cas/million, avec un sex ratio équilibré. Elle touche le plus souvent des adultes jeunes mais peut survenir chez l'enfant.

7. Conclusion

Les douleurs abdominales aiguës sont un symptôme extrêmement fréquent en pédiatrie. En cas de récurrence et/ou de présentation atypique, le clinicien devra s'attacher à rechercher des éléments anamnestiques, cliniques et paracliniques qui pourraient orienter vers le diagnostic d'une maladie rare telle qu'une maladie inflammatoire ou auto-inflammatoire, l'œdème angio-neurotique, la porphyrie aiguë intermittente et l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Quelles complications craindre chez les patients traités pour une maladie inflammatoire à l'ère des biothérapies ?

C. Audouin-Pajot*, C. Bréhin

*Service de Médecine interne et Pédiatrie générale, Centre de compétence
des arthrites juvéniles idiopathiques et maladies auto-inflammatoires, Hôpital des Enfants,
330 avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9, France*

Les maladies inflammatoires à expression articulaire et systémique bénéficient depuis plusieurs années d'un arsenal thérapeutique qui s'enrichit régulièrement, et qui n'est pas dénué d'effets secondaires.

Nous aborderons brièvement les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des corticoïdes et détaillerons les complications à craindre avec les traitements de fond les plus couramment utilisés que sont le méthotrexate (MTX) et les inhibiteurs du TNF- α , en développant particulièrement le risque infectieux. Nous évoquerons essentiellement le risque d'effets indésirables sévères, défini par la mise en jeu du pronostic vital, la nécessité d'une hospitalisation, la nécessité d'un traitement intraveineux.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont prescrits pendant des durées prolongées de plusieurs semaines ou mois, dans les inflammations ostéo-articulaires. Bien qu'ils soient globalement mieux tolérés chez l'enfant que chez l'adulte, il est important de rappeler qu'ils ne sont pas dénués d'effets secondaires, d'autant plus qu'il existe une certaine corrélation entre la posologie quotidienne, la durée totale d'exposition et l'importance de ces effets indésirables. Parmi les effets indésirables graves, nous rappelons le risque d'ulcère, hémorragie et perforation digestives, d'insuffisance rénale aiguë, notamment par néphrite tubulo-interstitielle aiguë [1].

Malgré l'élargissement de l'arsenal thérapeutique au cours des 15 dernières années, **les corticoïdes** restent le traitement de référence de nombreuses maladies inflammatoires. Les complications de la corticothérapie prolongée sont nombreuses. Dans le cadre de l'urgence, on retiendra l'augmentation du risque de fracture secondaire à l'ostéoporose, notamment vertébrale, l'augmentation du risque d'infection communautaire ou opportuniste, surtout en cas de posologie dépassant 2 mg/Kg/j de prednisonne pendant plus de 15 jours ou après bolus [2].

Le méthotrexate (MTX), est le traitement de fond instauré en première intention dans les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) et d'autres pathologies inflammatoires chroniques à visée d'épargne cortisonnée. Les effets indésirables sévères sont rares et comprennent des cytopénies, des manifestations allergiques

exceptionnelles, des infections des voies aériennes supérieures et pulmonaires [3].

Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) de l'adulte, qui s'associe à un risque infectieux majoré, le MTX n'augmente pas ce risque et serait même protecteur vis-à-vis des infections [4]. En revanche, dans l'AJI, on ne sait pas actuellement si le risque infectieux est majoré [5].

Depuis la fin des années 1990, **le développement et l'usage des biothérapies, dont les inhibiteurs du TNF- α** , ont révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires.

Les cytokines ont un rôle central dans le système immunitaire. Le TNF- α stimule la différenciation des monocytes en macrophages, participe au recrutement des polynucléaires neutrophiles, à la formation et au maintien des granulomes [6]. L'inhibition du TNF- α en limitant la réponse anti-infectieuse de l'hôte, augmente le risque de développer une infection, non seulement avec des germes pathogènes mais également opportunistes et d'en accroître la gravité.

Effectivement, rapidement après l'introduction de l'infliximab, une alerte a été lancée concernant l'augmentation des déclarations de cas de réactivation de tuberculose et le dépistage préalable d'une tuberculose a été imposé chez ces patients, avant mise en route de la biothérapie.

Chez l'enfant traité par anti-TNF- α pour une AJI, le risque d'infection sévère varie de 0 à 9 % selon les études, touchant préférentiellement l'arbre respiratoire et le système musculo-squelettique, suggérant le rôle anti-infectieux du TNF- α dans ces sites, avec une prédominance d'infections à staphylococcus aureus et streptococcus pyogenes.

Chez des enfants souffrant de maladie inflammatoire du colon et de l'intestin traitée par anti-TNF- α , d'autres infections opportunistes ont été décrites, à listeria, aspergillus, histoplasme, pneumocystis jiroveci. Une histoplasmosse progressive disséminée a été effectivement décrite chez 4 patients pédiatriques vivant dans des zones endémiques [5].

Le TNF- α intervient également dans la clairance virale. Il limite et contrôle l'infection par le virus varicelle-zona (VZV), en bloquant l'expression de l'antigène et la replication virale. Son inhibition est associée au risque de varicelle grave chez l'enfant dont 3 cas publiés n'étaient pas immunisés préalablement à l'initiation de

*Correspondance :
pajot.c@chu-toulouse.fr

la biothérapie, et d'infections sévères à Herpes-virus, qui justifient un traitement précoce par aciclovir.

D'autres complications plus rares peuvent survenir chez des patients traités par biothérapies, telles que des maladies auto-immunes induites par les anti-TNF- α , des manifestations allergiques, un syndrome d'activation macrophagique dans les formes systémiques d'AJI.

Compte-tenu de l'introduction récente des biothérapies, nous ne disposons pas de données à long terme, concernant le risque éventuel de favoriser l'apparition de néoplasies. Chez l'adulte, le traitement par anti-TNF- α semble associé à une augmentation significative du risque de carcinomes cutanés, essentiellement baso-cellulaires. Chez l'enfant les données les plus récentes sont rassurantes, ne révélant pas actuellement d'augmentation de ce risque [7]. Toutefois l'AJI, comme la PR chez l'adulte, pourrait être un facteur de risque indépendant de développer une pathologie maligne [8].

En conclusion, les traitements d'attaque et de fond des maladies inflammatoires sont globalement bien tolérés par les enfants et la surveillance biologique systématique permet de dépister précocement certains effets indésirables (cytopénie, élévation des transaminases, altération de la fonction rénale) et d'en limiter la gravité. Il existe une évidence limitée de risque d'infections sévères chez les patients traités par anti-TNF- α et il est possible que de façon similaire à la PR, l'AJI soit en soi, un facteur de risque d'infection. Quoi qu'il en soit, une petite augmentation de ce risque ne doit pas être ignorée, surtout si la biothérapie s'associe à des corticoïdes et à d'autres immuno-modulateurs.

Compte-tenu d'un recul encore limité concernant l'utilisation des biothérapies, la vigilance s'impose dans le suivi de ces patients. Avant toute instauration d'un anti-TNF- α , le risque de réactivation de tuberculose latente doit être connu et minimisé par le dépistage et le traitement d'une primo-infection tuberculeuse latente [9], le risque d'infection bactérienne et virale doit être prévenu au maximum, par le respect du calendrier vaccinal, la prescription de la vaccination anti-pneumococcique, anti-méningococcique, anti-grippale annuelle, anti-hépatite B, anti-VZV en cas de séronégativité, anti-papillomavirus chez les jeunes filles. Les vaccins vivants doivent être administrés 3 semaines avant

l'instauration d'un traitement immuno-modulateur biologique ou non. Il est essentiel d'informer le patient et la famille sur la nécessité d'une consultation précoce en cas de fièvre ou d'altération de l'état général, sur le risque environnemental (aliments non pasteurisés, viandes crues), de l'exposition aux moisissures (aspergillose), aux poussières (mycose). Il faut tenir compte des antécédents de voyages (histoplasmosse). L'interruption du traitement immuno-modulateur s'impose en cas d'infection sévère, jusqu'à guérison. Une déclaration en pharmacovigilance est fortement recommandée. Malgré ces complications, le traitement de fond est le plus souvent poursuivi après une éventuelle interruption.

Références

- [1] Belot A, Cochat P. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. In : Bader-Meunier B, Bodemer C. Maladies inflammatoires en pédiatrie. Progrès en pédiatrie. Paris : Doin 2012 : p281-6.
- [2] Pillet P. Corticoïdes. In : Bader-Meunier B, Bodemer C. Maladies inflammatoires en pédiatrie. Progrès en pédiatrie. Paris : Doin 2012 : p287-90.
- [3] Brochard K, Decramer S. Immunosuppresseurs. : Bader-Meunier B, Bodemer C. Maladies inflammatoires en pédiatrie. Progrès en pédiatrie. Paris : Doin 2012 : p291-4.
- [4] Wallis D. Infection risk and biologics: current update. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:404-9.
- [5] Toussi SS, Pan N, Walters HM. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- α inhibitors: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013;57:1318-30.
- [6] Roach DR, Bean AG, Demangel C, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-7.
- [7] Ruperto N, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:968-74.
- [8] Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (4): 1263-71.
- [9] AFSSAPS. Recommandations nationales concernant la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF- α . 2005.

Biologie du développement dentaire

F. Vaysse*, A. Bah, P. Kemoun, S. Cousty

Service d'odontologie, CHU de Toulouse, 3 chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse, France

1. Points essentiels

- Le développement dentaire et le développement osseux présentent de nombreuses similitudes.
- L'altération du développement dentaire est souvent discrète.
- Ces troubles du développement, lorsqu'ils sont diagnostiqués précocement, peuvent constituer une porte d'entrée diagnostique d'une pathologie osseuse ou phospho-calcique.

2. Introduction

Le développement dentaire s'inscrit dans le développement cranio-facial qui trouve son origine dans la formation des cellules des crêtes neurales du premier arc branchial. La dent et son parodonte sont donc des dérivés ectomésenchymateux composés d'une partie ectodermique, dont dépend l'émail, et d'une partie mésenchymateuse, dont dépendent la dentine, le ciment, le desmodonte, l'os alvéolaire et la pulpe dentaire (Fig. 1). La première denture est constituée de 20 dents temporaires qui seront normalement suivies de 32 dents permanentes.

3. L'odontogénèse

L'odontogénèse débute vers la cinquième semaine de la vie intra-utérine et s'achève vers 18 ans. L'émail, d'origine ectodermique, présente le moins de similitudes structurales avec l'os.

3.1. Formation de l'émail

L'émail est le tissu le plus minéralisé de l'organisme (95 % d'hydroxyapatite). Les cristaux d'émail se forment contre la surface de sécrétion des améloblastes qui produisent une matrice non collagénique. Aucune vésicule n'est associée à la minéralisation de l'émail, contrairement aux tissus calcifiés contenant du collagène, tels que l'os ou la dentine.

3.2. Formation de la dentine

La dentine se dépose sous la forme d'une matrice collagénique bordant la future pulpe, sécrétée par les odontoblastes, dont le

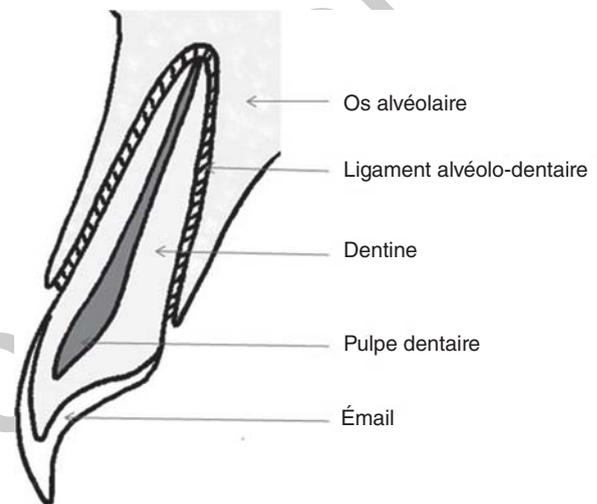


Figure 1
La dent dans son environnement

phénotype est très proche de celui des ostéoblastes. Le collagène de type I représente 85 % de la matrice dentinaire. La prédentine exprime des protéines classiquement présentes dans l'os : ostéocalcine, ostéonectine, ostéopontine. Elle se minéralise progressivement jusqu'à être composée de 70 % d'hydroxyapatite, 20 % de matière organique et 10 % d'eau.

3.3. Formation du ciment

Le ciment se forme à partir de cimentoblastes à l'origine d'une matrice collagénique à la surface de la dentine, en couche de 20 à 200µm, qui se minéralise secondairement. Il remplit principalement la fonction d'ancrage du ligament alvéolo-dentaire à la racine dentaire. L'absence de ciment serait une cause de la perte précoce des dents dans l'hypophosphatasie.

3.4. L'éruption dentaire

Schématiquement, l'éruption se déroule en 3 phases. Une première phase caractérisée par un déplacement intra-osseux de la couronne dentaire. La dent se déplace par des phénomènes de résorption osseuse. Ce phénomène de résorption localisée implique des interactions avec les ostéoblastes/ostéoclastes. Une deuxième phase éruptive au cours de laquelle la dent

*Correspondance :
vaysse.f@chu-toulouse.fr

émerge dans la cavité buccale, en traversant l'épithélium buccal et continue sa progression jusqu'à l'occlusion fonctionnelle. L'édification de la racine se poursuit de 6 à 18 mois après l'éruption complète. La troisième phase éruptive se déroule pendant toute la vie de la dent par de légers mouvements d'ajustement fonctionnel.

3.5. Développement dentaire et métabolisme phosphocalcique

Si la régulation du développement dentaire est encore mal connue, la pathologie continue d'éclairer ces mécanismes complexes. L'odontogénèse, comme l'ostéogénèse, dépend en grande partie du métabolisme phosphocalcique :

- Le mésenchyme dentaire (dentine, pulpe et cément) est particulièrement sensible aux altérations du collagène. Elles se traduisent par des anomalies morphologiques et fonctionnelles [1].
- L'hypophosphatémie et un déficit en vitamine D-1.25 se traduisent par un défaut de minéralisation dentaire et osseuse [2].
- Une déficience en FGR23 conduit à un phénotype de dysplasie dentinaire, des troubles de l'éruption, des défauts de la minéralisation, des anomalies de forme et une susceptibilité élevée aux abcès dentaire.
- La phosphatase alcaline non tissu spécifique (TNAP) s'exprime fortement dans le complexe dentino-pulpaire, l'os alvéolaire et l'organe de l'émail [3]. Le déficit en phosphatase alcaline entraîne un défaut de minéralisation dentinaire [3]. Un niveau adéquat de pyrophosphate est nécessaire à la formation et à la minéralisation dentinaire cémentaire [4]. Il est cependant notable que ces altérations sont inconstantes et parfois sans impact clinique évident.

L'étude des effets des bisphosphonates (BP) constitue un bon moyen de compréhension du développement dentaire. Les BP sont classiquement utilisés pour leurs propriétés anti-résorptives. Si les effets sur le développement dentaire d'un traitement par BP chez l'enfant sont peu connus, les résultats *in vitro* et chez l'animal, démontrent une perturbation de l'odontogénèse et un retard de l'éruption dentaire (par inhibition du remodelage alvéolaire [5,6]).

Les BP seraient également responsables d'une augmentation de la synthèse d'amélogénine pendant l'odontogénèse [7]. Ils augmenteraient la synthèse dentinaire *in vitro* [8], mais paradoxalement diminueraient la synthèse cémentaire créant des ankyloses radiculaires [9-11]. Sur des cultures de cémentoblastes, les BP inhibent la minéralisation [12].

4. Conclusion

Le développement dentaire et principalement celui de la dentine est étroitement lié au développement osseux. Dans des formes mineures, il peut même parfois révéler des pathologies osseuses comme une dentinogénèse imparfaite pour l'ostéogénèse imparfaite ou une alvéolyse précoce pour l'hypophosphatasie. Tout phénotype dentaire évocateur doit être évalué par un spécialiste dentaire, de même que toute pathologie osseuse ou phosphocalcique, afin de limiter les répercussions dentaires algiques, infectieuses, fonctionnelles ou esthétiques. Cependant, ces manifestations dentaires sont souvent discrètes et le spécialiste dentaire devrait idéalement avoir une bonne connaissance de ces pathologies.

Références

- [1] Majorana A, Bardellini E, Brunelli PC, et al. Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: a clinical and ultrastructural study. *Int J Paediatr Dent* 2010;20:112-8.
- [2] Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res* 2014;93:75-195.
- [3] Foster BL, Nagatomo KJ, Tso HW, et al. Tooth root dentin mineralization defects in a mouse model of hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2013;28:271-82.
- [4] Foster BL, Nagatomo KJ, Nociti FH Jr, et al. Central role of pyrophosphate in acellular cementum formation. *PLoS One* 2013;7:e38393.
- [5] Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res* 1998;77:8-15.
- [6] Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res* 2007;330:475-85.
- [7] Massa LF, Bradaschia-Correa V, Arana-Chavez VE. Immunocytochemical study of amelogenin deposition during the early odontogenesis of molars in alendronate-treated newborn rats. *J Histochem Cytochem* 2006;54:713-25.
- [8] Sommercorn LM, Di Fiore PM, Dixit SN, et al. Effect of alendronate on immature human dental root explants. *J Endod* 2000;26:133-7.
- [9] Alatlil I, Li J, Hammarstrom L. Ultimate tensile strength of PDL of molars in rats after 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate injections. *J Dent*. 1997;25:313-9.
- [10] Wesselink PR, Beertsen W. The influence of 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP) on dental root resorption in the mouse. *Calcif Tissue Int* 1989;45:104-10.
- [11] Wesselink PR, Beertsen W. Ankylosis of the mouse molar after systemic administration of 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate (HEBP). *J Clin Periodontol* 1994;21:465-71.
- [12] Chun YH, Foster BL, Lukasavage PA et al. Bisphosphonate modulates cementoblast behavior in vitro. *J Periodontol* 2005;76:1890-900.

Les maladies pédiatriques à révélation dentaire

S. Opsahl-Vital^{a,b,e}, C. Gauchera^{a,b,e}, C. Bardet^a, F. Courson^{a,b,e},
A. Linglart^{a,c,d,e}, C. Chaussain^{a,b,e*}

^aFaculté Odontologie, Université Paris Descartes PRES Sorbonne Paris Cité, EA 2496, Paris, France

^bAH-HP, Services Odontologie, Hôpitaux Louis Mourier, Albert Chennavier et Bretonneau, Paris, France

^cAP-HP, Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre Paris Sud

^dUniversité Paris-Sud, Kremlin Bicêtre, France

^eAP-HP, Centre de référence des maladies rares du métabolisme du phosphore et du calcium, Hôpital de Kremlin Bicêtre, France

Les anomalies dentaires chez l'enfant peuvent constituer les signes d'appel d'une pathologie systémique, en particulier lors d'atteintes génétiques qui affectent la minéralisation. Par exemple, la dyschromie de dents temporaires avec une teinte grisée ou jaune-brun ambrée et translucide peut constituer le signe d'appel précoce d'une dentinogenèse imparfaite (DI) associée à une ostéogenèse imparfaite (OI).

La dent reflète et témoigne des atteintes osseuses. Cela s'explique par les similitudes entre l'os et la dentine, tissu minéralisé principal de la dent. En effet, l'os et la dentine sont semblables dans leur composition et mécanismes de formation. Ils sont tous deux composés d'une matrice organique riche en collagène de type I, et d'une phase minérale constituée d'hydroxyapatite. De nombreuses protéines non collagéniques communes comme DSPP, DMP1, BSP, MEPE et OPN sont impliquées dans l'initiation et le contrôle de la minéralisation [1].

Cependant, la différence majeure entre l'os et la dentine confère à la dent sa particularité de « marqueur » de la minéralisation. En effet, l'os est un tissu dynamique, continuellement remodelé, alors que la dentine, sécrétée pendant toute la vie, ne présente aucun remodelage et enregistre ainsi les conditions de minéralisation normales ou pathologiques.

Parmi les atteintes génétiques qui affectent à la fois l'os et la dentine, le rachitisme hypophosphatémique et l'OI sont les plus fréquentes.

1. Le rachitisme hypophosphatémique familial (XLH)

L'XLH est dans 80 % des cas dû à une mutation du gène PHEX sur le chromosome X. D'autres mutations ont été identifiées dans les formes autosomiques, impliquant les gènes *FGF23*, *DMP1*, *SLC34A*, *ENPP1* et *Klotho* [2].

Cliniquement, les patients présentent des déformations osseuses, notamment des jambes arquées, une petite taille, une masse osseuse élevée et des anomalies dentaires. On retrouve une augmentation des taux de FGF23 et de l'activité de la phosphatase alcaline, et une hypophosphatémie en raison de la fuite rénale tubulaire de phosphate.

La caractéristique principale de la pathologie au niveau des dents est l'apparition d'abcès spontanés (Fig. 1B), sans étiologie traumatique ou carieuse. Ces abcès sont le résultat de défauts de minéralisation de la dentine (Fig. 1E) associés à des fissures de l'émail, constituant une voie de passage de bactéries dans la pulpe, conduisant à une nécrose de la dent.

Le traitement repose sur une supplémentation de phosphate et de 1- α -hydroxyvitamine D₃, ce qui permet à la fois une amélioration de la croissance et de la minéralisation osseuse [3]. Cette thérapie a également des conséquences positives au niveau de la minéralisation de la dentine, mais le bénéfice n'existe que pour les dents permanentes, minéralisant après le début du traitement.

Les anomalies dentaires impliquent une prise en charge bucco-dentaire spécifique, basée sur la prévention. Un examen dentaire biennuel est recommandé, avec une prise de clichés radiographiques, afin de dépister d'éventuelles lésions péri-apicales. Le traitement des abcès dentaires spontanés reste la problématique principale, notamment chez les jeunes patients, car le traitement systémique n'améliore pas la qualité de la dentine des dents temporaires, fabriquées *in utero*. Par conséquent, la mise en place systématique de résines de scellement est recommandée, afin de prévenir la pénétration bactérienne au travers des fissures amélaire. En cas d'abcès, un traitement endodontique conventionnel est préconisé pour les dents permanentes [4]. Pour les dents temporaires, l'extraction ou le traitement endodontique est à considérer en fonction du stade de résorption des racines.

*Correspondance :
catherinechaussain@yahoo.fr

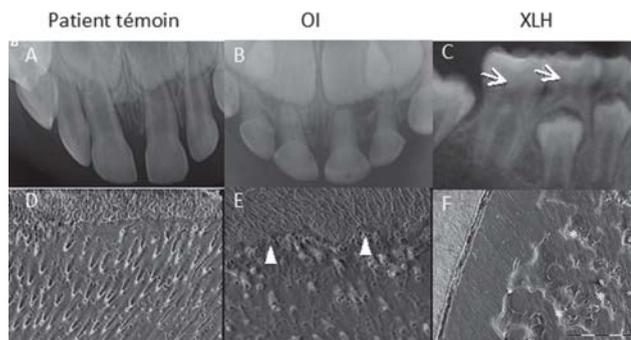


Figure 1
Manifestations dentaires de l'OI et du XLH
(e) émail, (d) dentine.

A-B-C : Radiographies rétroalvéolaires des incisives maxillaires : (A) d'un enfant témoin de 2 ans, (B) d'une enfant de 3 ans atteinte de XLH, présentant une nécrose spontanée de 51, (C) d'une enfant de 4 ans atteinte d'une OI et d'une DI révélant une oblitération des espaces pulpaux des dents temporaires et une constriction marquée de la jonction couronne-racine.

D-E-F : Analyse en microscopie électronique à balayage de dents temporaires : (D) aspect de la dentine d'une dent temporaire d'un enfant témoin. Dans le cas du XLH, la minéralisation de la dentine est anormale, avec la présence de calcosphérites, qui n'ont pas fusionnés et d'espaces interglobulaires (*) expliquant la pénétration bactérienne à l'origine de la nécrose (E). Dans le cas de la DI, la jonction amérodentinaire présente un feston anormal, qui explique la perte d'émail. La dentine présente une structure hétérogène pathologique (F).

2. L'OI est une maladie autosomique dominante principalement due à la mutation du collagène de type 1 (*COL1A1* ou *COL1A2*)

Au cours des 10 dernières années, plus de 10 autres gènes ont été identifiés. Les manifestations cliniques de l'OI, sont en rapport avec la présence du collagène I, à la fois dans l'os mais aussi dans de nombreux tissus, dont la dentine. Ainsi, outre une fragilité osseuse, les patients peuvent présenter un retard de croissance, une laxité articulaire, des sclérotiques bleues, une surdité précoce et une DI. Il existe une variation phénotypique extrême, des formes létales *in utero*, aux atteintes sub-cliniques qui ne se manifestent que par quelques fractures au moment de la puberté [5].

Au niveau des dents, la DI se caractérise par une dyschromie des dents temporaires et permanentes. L'examen radiographique permet de mettre en évidence les signes pathognomoniques de la pathologie, à savoir des racines courtes et une oblitération de l'espace pulpaire par la dentine (Fig. 1C). L'émail présente généralement une structure normale, mais la jonction avec la dentine est défailante (Fig. 1F). Des pans d'émail sont éliminés par les contraintes occlusales, exposant la dentine qui s'abrase facilement, conduisant à une usure dentaire sévère [5].

Le traitement par bisphosphonates chez l'enfant améliore la densité osseuse, diminue les douleurs et l'incidence des fractures, et semble permettre une amélioration de la croissance bien que les modalités d'administration à long terme fassent encore débat. En effet, des patients adultes traités par de fortes doses de bisphosphonates pour des cancers sont sujets à l'ostéochionécrose des maxillaires, notamment à la suite d'extraction dentaire. Chez l'enfant, à ce jour aucun cas d'ostéochionécrose n'a été rapporté. Toutefois il est indispensable de prendre des précautions particulières pour favoriser la cicatrisation post-extractionnelle [6]. Dans l'OI cependant, le bénéfice du traitement dépasse le risque de l'ostéonécrose. Les bisphosphonates, de par leur action anti-résorption, ont par ailleurs des conséquences au niveau du développement dentaire, en retardant l'éruption des dents pour laquelle la résorption osseuse est indispensable.

La prise en charge buccodentaire des enfants atteints de DI consiste à prévenir au maximum l'attrition dentaire, à restaurer les dents usées pour améliorer l'esthétique et la fonction.

Du fait des similitudes entre l'os et la dentine, il est possible d'améliorer les connaissances sur les mécanismes physiopathologiques qui sous tendent les atteintes des 2 tissus, à partir des recherches effectuées sur les dents. L'exfoliation des dents temporaires représente une ressource considérable de tissus, à laquelle s'ajoutent les extractions pour des raisons orthodontiques. L'analyse de dentine de patients atteints de maladies génétiques a permis d'identifier et de caractériser les défauts de minéralisation. De plus, nos travaux réalisés à partir de cellules souches issues de pulpe dentaire de patients atteints d'XLH ont permis de développer de nouvelles hypothèses physiopathologiques [7]. Ces recherches visent à la fois à améliorer la compréhension de la pathologie et à proposer des stratégies thérapeutiques.

Références

- [1] Qin C, Baba O, Butler WT. Post-translational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:126-36.
- [2] Opsahl Vital S, Gaucher C, Bardet C, et al. Tooth dentin defects reflect genetic disorders affecting bone mineralization. *Bone* 2012;50:989-97.
- [3] Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3:R13-30.
- [4] Douyere D, Joseph C, Gaucher C, et al. Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets--prevention of spontaneous dental abscesses on primary teeth: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:525-30.
- [5] Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014;164A:1470-81.
- [6] Henedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, et al. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Res* 2013;4:e1.
- [7] Salmon B, Bardet C, Khaddam M, et al. MEPE-derived ASARM peptide inhibits odontogenic differentiation of dental pulp stem cells and impairs mineralization in tooth models of X-linked hypophosphatemia. *PLoS One* 2013;8:e56749.

Handicaps et dents

D. Ginisty^{a*}, A Kaddour-Brahim^b

^aFaculté de médecine Paris Descartes, Paris, France

^bHôpital Universitaire Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

Le premier service spécialisé hospitalier pour la prise en charge des enfants en situation de handicap a été créé il y a un peu plus de 30 ans à St Vincent de Paul à Paris et s'est naturellement inscrit dans le réseau régional mis en place plus récemment (Rhapsod'IF).

La prise en charge des enfants en situation de handicap ou présentant des maladies orphelines ou chroniques est doublement difficile car il s'agit d'enfants dont l'autonomie orale pose problème avec, de ce fait, un abord buccal souvent délicat, et parce qu'ils présentent une pathologie complexe, y compris malformative, *a fortiori* en cas de polyhandicaps.

Notre expérience à St Vincent de Paul puis depuis 2010 au sein de L'Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades (NEM) nous a permis de définir les qualités requises de l'équipe pluridisciplinaire hospitalière pour cette prise en charge :

- Un accueil médical pédiatrique pouvant prendre en compte les pathologies complexes grâce aux stomatologistes - futurs médecins de chirurgie orale avec psychomotriciennes spécialisées en relaxation, orthophonistes et psychologues.
- Et une équipe pluridisciplinaire associant pédodontistes, orthodontistes, spécialistes de prothèse dentaire et d'occlusodontie.

Le tout au sein d'un hôpital pédiatrique à forte attractivité par le nombre de ses Centres de référence réunis au sein d'IMAGINE, nouveau bâtiment de consultations et de recherche.

1. L'abord buccal en pédodontie

Il comporte un volet curatif car les polycaries sont souvent à soigner sous anesthésie générale dans un premier temps, mais peuvent parfois l'être à l'état vigile. Il comporte également un indispensable volet préventif et d'éducation thérapeutique du patient (ETP) pour prévenir la récurrence carieuse et donc limiter les douleurs orales ce qui est un préalable indispensable aux autres phases thérapeutiques et permet de garder, à l'adolescence puis à l'âge adulte, un parodontal optimal.

2. Le suivi multidisciplinaire

Il permet de favoriser les progrès de l'oralité alimentaire et verbale des enfants, de surveiller la mise en place des dents définitives et de juger si on peut proposer ou non un traitement orthodontique.

À toutes les phases de la prise en charge la discussion collégiale expliquée aux parents permet de prendre les décisions pour favoriser le déroulement optimal de la deuxième dentition si aucun traitement orthodontique n'est possible.

3. Le chirurgien

Il est amené à intervenir pour dégager des dents incluses, traiter l'hypertrophie gingivale, réaliser des germectomies que ce soit de dents n'ayant aucune possibilité de trouver place sur l'arcade ou de dents surnuméraires, ou traiter des anomalies congénitales endobuccales, majorant les troubles de l'oralité alimentaire ou verbale.

Il conduit la démarche multidisciplinaire concernant les difficultés de l'oralité alimentaire et l'incontinence salivaire, et prend en charge les temps chirurgicaux si nécessaire (en particulier dérivation des canaux de Wharton) permettant l'intégration sociale optimale des enfants et adolescents [1].

La matérialisation de cette démarche nous a amenés à proposer la mise en place à NEM d'un plan personnalisé de soin pour la santé orale des enfants en situation de handicap, atteints de maladie orpheline ou chronique :

Tout enfant faisant partie de la population visée par ce projet et hospitalisé à NEM est adressé à la consultation de Stomatologie pour une première évaluation de sa santé orale en vue de l'élaboration de son programme personnalisé de soins et suivi stomatologique (PPSO).

Ce PPSO intègre pour chaque enfant la dimension curative, préventive et éducative de l'oralité, est partagé avec l'ensemble des Services (intra ou extra AP-HP) prenant en charge l'enfant, constituant ainsi un volet oral systématiquement intégré au projet de soin global de l'enfant et à son programme d'ETP inclus dans ce projet [2].

*Correspondance :
danielle.ginisty@nck.aphp.fr

3.1. Les étapes

- Création des documents dans la base de données d'IMAGINE (N. Garcelon), avec saisie lors de la consultation .
- Transfert dans Susie puis Mediweb (I. Le Bars). L'intégration dans le dossier médical informatisé est prévue dès qu'Orbis sera en place dans tout NEM.

On a ainsi un accès rapide et permanent aux informations dès la consultation avec un système d'alerte dès qu'un enfant arrête son suivi. Nous faisons prendre en charge les enfants près de leur domicile autant que possible et prenons en soins sur NEM ceux qui ne peuvent l'être que dans notre équipe .

3.2. Les buts de cette organisation sont doubles

- Améliorer la prise en charge globale des enfants en situation de handicap ou porteurs d'une maladie rare ou chronique.
- Faciliter l'accès aux soins stomatologiques préventifs, curatifs y compris en urgence, par une optimisation de l'organisation du parcours de soin de chacun de ces enfants en favorisant les transversalités et le décloisonnement.

Nous nous inscrivons ainsi dans le plan stratégique de l'Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, celui de l'AP-HP et les actions de sa mission handicap ainsi que dans les politiques de santé régionales (PRS de l'ARS) et nationales [3, 4].

Références

- [3] Ginisty D. Bouche et Handicaps 1 et 2 . Films du Pôle audiovisuel et Multimédia de l'AP-HP.
- [4] Ginisty D. Programme personnalisé de santé orale dans le Parcours de Soins. In Journées d'Etudes Polyhandicap, Paris, 20-21 novembre 2014 (à paraître).
- [5] Rapport de la Mission handicap et santé bucco-dentaire. P Hescot, A. Moutarde, 7 juillet 2010, Secrétariat d'état chargé de la famille et de la solidarité.
- [6] Schéma national d'organisation sociale et médico-sociale pour les handicaps rares 2014-2018 adopté le 22 janvier 2015 ; www.social-sante.gouv.fr/

Place de l'oxygénothérapie à haut débit dans la prise en charge des bronchiolites

S. Essouri*, P. Durand

Réanimation Pédiatrique, AP-HP, CHU Kremlin Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc,
94270 Le Kremlin Bicêtre, France

La broncho-alvéolite virale est la première cause d'insuffisance respiratoire aiguë du nourrisson dans les pays développés. Bien que le plus souvent bénigne, elle est responsable de l'hospitalisation de près de 30 000 nourrissons en France, dont 8 à 13 % seront pris en charge en réanimation en raison de la sévérité du tableau respiratoire et la nécessité de mettre en place un support ventilatoire. La prise en charge est essentiellement symptomatique. Seuls les aérosols de sérum salé hypertonique 3 ou 5 % semblent réduire la durée d'hospitalisation et améliorer les scores de sévérité des bronchiolites modérées. Pour les formes plus sévères avec une détresse respiratoire clinique dont la sévérité peut être évaluée par un score de gravité (score de Wood modifié), un support ventilatoire s'impose en attendant l'amélioration de la symptomatologie. Certains facteurs de risque prédictifs d'une évolution sévère ont été identifiés : l'âge inférieur à 2 mois, le tabagisme maternel perpartum, les apnées dont le risque est surtout marqué chez les nouveau-nés de moins de 2 semaines d'âge corrigé, les signes de lutte, une saturation inférieure à 89 % en air ambiant et l'impossibilité d'alimentation orale même fractionnée [1]. La ventilation non invasive, essentiellement de type CPAP nasale (nCPAP), s'est imposée comme support ventilatoire de première intention dans la prise en charge des bronchiolites sévères depuis une dizaine d'années et a permis la réduction drastique du recours à la ventilation invasive, la diminution de la durée de support ventilatoire et de séjour hospitalier. L'ensemble de la littérature récente est principalement composé de cohortes descriptives et de quelques travaux physiologiques, en revanche il n'y a pas d'étude contrôlée comparant la CPAP à la ventilation invasive [2,3]. Cependant, il existe des études comparant des cohortes historiques de bronchiolites sévères ventilées en CPAP de première intention versus ventilation invasive d'emblée. Ces données, à interpréter avec les limites méthodologiques qui s'imposent, montrent des réductions significatives de durée de ventilation et de séjour chez les enfants ayant une CPAP [4]. La réalisation de la CPAP nécessite un matériel spécifique, une équipe formée et un niveau de surveillance qui ne peut se faire qu'au sein des unités autorisées par décret (USC/réanimation).

L'oxygénothérapie nasale à haut débit (OHNF) est un support ventilatoire récent en plein développement. Il s'agit de délivrer un haut débit de gaz humidifié et réchauffé dont la FiO_2 est parfaitement définie. Certaines caractéristiques physiologiques de l'OHNF ont été bien décrites. L'OHNF réalise un lavage de l'espace mort anatomique pharyngé qui permet une diminution modérée des valeurs de $PaCO_2$ [5]. Un travail physiologique réalisé chez des nourrissons montre que l'OHNF est capable de générer une pression pharyngée positive, débit-dépendante, qui peut atteindre 6 cmH_2O en fin d'expiration et cela s'accompagne d'une diminution des paramètres de travail respiratoire [6]. De plus, une augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle et des volumes pulmonaires a été montrée dans cette pathologie [7]. Sur le plan clinique, on observe une diminution de la fréquence respiratoire et des scores de gravité. En revanche, ce système dont les fuites sont importantes et variables en fonction de l'ouverture de bouche, ne permet pas une stabilité des pressions générées. Le contrôle des fuites buccales est un élément important afin d'optimiser l'efficacité de ce support, l'usage de la tétine peut aider. La grande diversité de taille des interfaces rend son utilisation possible dans de nombreux domaines, de la néonatalogie à l'adulte. En néonatalogie, une étude randomisée contrôlée sur une population de prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA) montre une non-infériorité de l'OHNF versus nCPAP dans la prévention de la réintubation. Les auteurs décrivent de plus une tolérance nasale supérieure à la nCPAP. Chez l'adulte, les travaux sont encourageants aussi bien sur les pathologies hypoxémiantes que sur le post-opératoire.

Sur le plan pratique, à la différence de la nCPAP, la mise en place de l'OHNF est simple, proche d'une oxygénothérapie nasale conventionnelle et bien tolérée par les nourrissons. Ceci explique que depuis quelques années l'utilisation de cette interface dans les services de pédiatrie générale se développe mais les indications et limites d'utilisation restent à préciser [8,9]. L'augmentation de l'incidence des bronchiolites sévères depuis une vingtaine d'années participe à la pénurie des lits de surveillance de soins continus ou de réanimation pédiatrique au moment des pics épidémiques, qui concerne l'ensemble des structures françaises. La mise en place de l'OHNF au sein des SAU, des services de pédiatrie ou des USC délocalisées serait susceptible d'améliorer ou de limiter la défaillance respiratoire et permettrait le maintien des nourrissons dans ces structures intermédiaires avec un enjeu médico-économique important. Cependant ceci reste à valider. Les effets secondaires

*Correspondance :
sandrine.essouri@bct.aphp.fr

de l'OHNF sont encore peu connus, mais seul le risque de pneumothorax est décrit dans la littérature avec une incidence minime et une imputabilité de la technique discutable [10]. La tolérance de l'OHNF est décrite dans 2 travaux qui montrent une réduction du risque de traumatisme cutané, complication bien décrite de la VNI, et un ressenti parental supérieur à celui de la VNI. Les données de la littérature existantes, essentiellement des études de cohortes non contrôlées, semblent montrer une efficacité de l'OHNF sur la réduction du recours à la ventilation invasive dans les formes modérées à sévères de bronchiolite [11,12]. La seule étude randomisée disponible compare l'OHNF avec les nébulisations de sérum salé hypertonique dans les formes modérées de bronchiolite sans mettre en évidence de différence sur le score de détresse respiratoire et le score de confort [13]. Quelques travaux contrôlés évaluant l'OHNF dans la prise en charge de bronchiolites sont en cours. Des études randomisées ont commencé et comparent l'OHNF à l'oxygénothérapie conventionnelle (NCT01498094, NCT01662544). Un travail français multicentrique randomisé contrôlé (OHNF 2 L/kg/min versus nCPAP) a été réalisé pendant l'épidémie 2014-2015 : 140 nourrissons ont été inclus, les résultats sont en attente.

En conclusion, l'OHNF est un nouveau support ventilatoire partiel, simple à mettre en œuvre, qui a probablement une place dans la prise en charge des formes modérément sévères de détresse respiratoire aiguë. Les données sont encourageantes, mais les études contrôlées sont indispensables pour valider solidement son utilisation et son intérêt médico-économique.

Références

- [1] Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD, et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics* 2012;130:e492-500.
- [2] Essouri S, Durand P, Chevret L, et al. Optimal level of nasal continuous positive airway pressure in severe viral bronchiolitis. *Intensive Care Med* 2011;37:2002-7.
- [3] 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.
- [4] Essouri S, Laurent M, Chevret L, et al. Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy. *Intensive Care Med* 2014;40:84-91.
- [5] Rubin S, Ghuman A, Deakers T, et al. Effort of breathing in children receiving high-flow nasal cannula. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:1-6.
- [6] Milési C, Baleine J, Matecki S, et al. Is treatment with high-flow nasal cannula effective in acute viral bronchiolitis? A physiologic study. *Intensive Care Med* 2013;39:1088-94.
- [7] Hough JL, Pham TM, Schibler A. Physiologic effect of high-flow nasal cannula in infants with bronchiolitis. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:e214-9.
- [8] Bressan S, Balzani M, Krauss B, et al. High-flow nasal cannula oxygen for bronchiolitis in a pediatric general ward: a pilot study. *Eur J Pediatr* 2013;172:1649-56.
- [9] Kallappa C, Hufton M, Millen G, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen (HFNCO) in infants with bronchiolitis on a paediatric ward: a 3-year experience. *Arch Dis Child*. 2014;99:790-1.
- [10] Hegde S, Prodhan P. Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases. *Pediatrics* 2013;131:e939-44.
- [11] Schibler A, Pham TM, Dunster KR, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. *Intensive Care Med* 2011;37:847-52.
- [12] McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, et al. High-flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 2010;156:634-8.
- [13] Campaña BM, Ortiz OJ, Muñoz NC. High-flow therapy versus hypertonic saline in bronchiolitis: randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2014;99:511-5.

Asthme : la jungle des chambres d'inhalation

J.-C. Dubus^{a*}, E. Gachelin^b, M. Baravalle-Einaudi^a, A. Carsin^a, L. Vecellio^c

^aUnité de pneumo-allergologie pédiatrique, CHU Timone-Enfants, 13385 Marseille Cedex 5, France

^bService de pédiatrie, CHU Félix Guyon, Saint Denis, France

^cEA6305, CEPR, Faculté de médecine, Université François Rabelais, et DTF-Aerodrug, Faculté de Médecine, Tours, France

Il est clairement admis que l'utilisation des aérosols doseurs pressurisés est difficile. Les erreurs de manipulation pouvant compromettre l'effet thérapeutique sont nombreuses, allant jusqu'à 50 % des utilisateurs chez les adultes et 70-90 % chez les enfants [1,2]. C'est pourquoi toutes les recommandations de prise en charge de l'asthme insistent sur la prescription systématique avant l'âge de 8 ans et chez les patients mauvais coordonnateurs d'une chambre d'inhalation lors d'utilisation d'aérosol doseur pressurisé [1-3]. Les chambres d'inhalation permettent de s'affranchir de la coordination mains-poumons. Elles fonctionnent comme un espace de rétention qui trie les particules [4] : en effet la mise en suspension de l'aérosol permet le dépôt des grosses particules sur les parois et la sélection des particules les plus fines favorables au bon dépôt pulmonaire. Elles réduisent ainsi les effets secondaires systémiques et locaux. Cependant les chambres d'inhalation ont aussi des points négatifs [2]. Les parois des chambres en plastique génèrent des forces électrostatiques qui induisent une diminution de la dose délivrée, du dépôt et de la biodisponibilité pulmonaire. Cependant aucune étude clinique n'a pu objectiver le réel retentissement de cet électrostatisme. Se basant sur le principe de précaution, il convient d'utiliser des chambres antistatiques ou bien de nettoyer soigneusement les chambres d'inhalation en plastique avec un savon détergent. Les autres freins à l'utilisation de ces dispositifs sont le risque d'erreur technique, le coût (tarif forfaitaire de remboursement par la Sécurité sociale de 18,14 € pour les enfants de moins de 6 ans et de 8,84 € pour les patients de 6 ans ou plus), l'encombrement et les difficultés d'entretien. Enfin, aucune chambre d'inhalation ne permet de délivrer de façon idéale tous les aérosols doseurs pressurisés actuellement commercialisés.

1. Pourquoi autant de chambres d'inhalation ?

Le nombre précis de chambres d'inhalation disponibles en France est difficile à connaître mais approche les 14 ou 15 modèles différents. Il faut dire qu'avec 1 million et demi d'unités vendues par an en France, les chambres d'inhalation sont une manne financière importante. Qui plus est, leur mise sur le marché n'est pas soumise à une réglementation très stricte. En effet, les chambres

d'inhalation sont considérées comme des dispositifs médicaux de classe I, définis comme « tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article (...) destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie et dont la conformité est sous la responsabilité des fabricants ». Elles relèvent de la « Directive des dispositifs médicaux 93/42/CEE », publiée dans le Journal officiel des Communautés Européennes en juin 1993 [5]. Ces dispositifs doivent avoir un marquage CE, offrir un niveau de protection et atteindre les performances que leur a assignées le fabricant. En revanche, ils ne sont soumis à aucun contrôle par un organisme externe, le respect de ces règles reposant sur la seule volonté du fabricant. Le seul cadre réglementaire concerne les firmes pharmaceutiques qui ont obligation de tester tout nouvel aérosol-doseur pressurisé avec au moins une chambre d'inhalation lors de la mise sur le marché. En Amérique du Nord, les exigences sont plus importantes puisque les chambres d'inhalation sont des dispositifs médicaux de classe II, devant alors répondre à la norme ISO 13 485 qui garantit que les concepteurs et fabricants ont fait la preuve de l'utilité médicale du dispositif (essais, bibliographie...) et de son innocuité (normes, analyse de risques...). Des organismes certificateurs vérifient alors la conformité du contenu des dossiers techniques et scientifiques de la documentation et de la communication qui est faite par l'entreprise autour des dispositifs.

2. Comment choisir une chambre d'inhalation ?

Les chambres d'inhalation sont de taille, forme, volume et matériel très variables. Ceci explique qu'elles ne puissent pas être des dispositifs génériques. En effet le comportement aérodynamique d'un aérosol dans une chambre d'inhalation sera spécifique d'un couple aérosol doseur pressurisé – chambre d'inhalation donné [2,6,7]. La forme du nuage généré par un aérosol doseur pressurisé varie d'un aérosol doseur pressurisé à l'autre. Délivré dans une chambre d'une certaine forme, la résultante sera donc unique. Ainsi, la quantité de salbutamol retrouvée en sortie de chambre d'inhalation après administration de 100 µg peut varier de 3 à 54 µg selon la chambre d'inhalation utilisée. Une même chambre d'inhalation peut également délivrer une quantité de principe actif très variable, de 3 à 35 % de la dose délivrée dans la chambre d'inhalation, selon le médicament considéré. C'est

*Correspondance :
jean-christophe.dubus@ap-hm.fr

pourquoi les recommandations européennes et canadiennes [6,7] formalisent les critères permettant l'évaluation *in vitro* d'un principe actif administré *via* une chambre d'inhalation avec connaissance de la dose totale émise, de la dose de fines particules, du délai minimum entre l'activation de l'aérosol-doseur pressurisé et la mise en route du débit d'air, du débit d'aspiration utilisé et des paramètres ventilatoires utilisés qui doivent être adaptés à la population cible, de l'utilisation de modèles de visage de différents âges (espace mort et étanchéité du masque), etc.

Autant dire qu'à ce jour aucune chambre d'inhalation n'est caractérisée selon les normes proposées. Une étude récente [8] menée par le GAT (groupe aérosolthérapie de la Société de Pneumologie de Langue Française) et la SP2A (Société Pédiatrique de Pneumologie et Allergologie) a permis de collecter les caractéristiques des 11 principales chambres d'inhalation commercialisées ainsi que les résultats des études *in vitro*, pharmacocinétiques et cliniques disponibles avec les principes actifs délivrés en aérosol doseur pressurisé disponibles en France. Une synthèse précise est délicate tant la disparité des moyens d'étude et les manques de données pour telle chambre ou tel principe actif sont importants. Des travaux sont actuellement en cours pour pallier ces déficiences. Pour le moment, pour éviter de se tromper, il semble raisonnable de retenir que l'administration de bêta2-agonistes de courte durée d'action peut être réalisée par n'importe quelle chambre d'inhalation. En revanche, pour les corticoïdes inhalés et combinaisons, en cas de non connaissance de la part du prescripteur de données précises, il faut proposer la chambre d'inhalation validée par la firme pharmaceutique commercialisant l'aérosol doseur pressurisé.

Références

- [1] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, and al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-31.
- [2] Lavorini F, Fontana GA. Targeting drugs to the airways: the role of spacer devices. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6:91-102.
- [3] Pedersen S, Dubus JC, Crompton G; ADMIT working group. The ADMIT series – Issues in inhalation therapy. 5) Inhaler selection in children with asthma. *Prim Care Respir J* 2010;19:209-16.
- [4] Mitchell JP, Nagel MW. Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurised metered-dose inhalers (pMDIs): a review of causes of inconsistent medication delivery. *Prim Care Resp J* 2007;16:207-14.
- [5] Conseil des communautés européennes. Directive des dispositifs médicaux 93/42/CEE. *Journal officiel des Communautés européennes*, 1993. www.lne.fr/publications/directives/93-42.pdf.
- [6] European Medicines Agency (EMA) : Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. London, UK. CPMP/EWP4151/00 Rev.1, 2009. www.ema.europa.eu.
- [7] Mitchell J, Dolovich MB. Clinically relevant test methods to establish in vitro equivalence for spacers and valved holding chambers used with pressurized metered dose inhalers (pMDIs). *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012;25:217-42.
- [8] Gachelin E, Vecellio L, Dubus JC; pour le GAT et la SP2A. Évaluation critique des chambres d'inhalation commercialisées en France en 2013. *Rev Mal Respir* (in press).

Irruption de la pompe à insuline en pédiatrie générale : les problèmes posés

C. Ajzenman*, S. Nathanson*

Service de pédiatrie-néonatalogie Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France

L'épidémiologie du diabète de type 1 pose un important problème de prise en charge du fait de l'augmentation de la fréquence et du rajeunissement des cas. Plus de 25 % des cas concernent des enfants de moins de 5 ans [1], ce qui projette les équipes de diabétologie pédiatrique dans de graves difficultés de moyens et les équipes de pédiatrie générale dans une position qui est à redéfinir.

1. Les avancées technologiques dans le diabète

Le diabète de type 1 est caractérisé par une hyperglycémie permanente qui nécessite l'administration d'insuline par voie sous-cutanée. De nombreux progrès ont permis depuis 30 ans d'améliorer la délivrance d'insuline (stylos injecteurs et pompes). La pompe permet une délivrance précise et continue de l'insuline avec des débits de base programmables et des bolus au moment des repas. Des recommandations nationales en précisent les indications : instabilité glycémique du très jeune enfant, hypoglycémies nocturnes, besoins insuliniques très faibles du jeune enfant, phobie des injections [2,3]. L'accès au traitement par pompe en pratique clinique n'a pu être possible qu'après la mise en place du remboursement par l'assurance maladie en 2000. La pompe à insuline a montré par ailleurs une amélioration significative de la qualité de vie chez les enfants diabétiques. Cette modalité thérapeutique nécessite impérativement une éducation thérapeutique bien conduite du patient et de sa famille permettant l'interprétation des données beaucoup plus nombreuses, pour une meilleure adaptation.

2. Le service de pédiatrie du centre hospitalier de Versailles

Le centre hospitalier de Versailles est l'un des établissements publics les plus importants de la région francilienne hors l'AP-HP. En son sein, le service de pédiatrie-néonatalogie dispose d'une

capacité de 40 lits dont 4 lits d'unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD) et 6 lits d'hôpital de jour (HDJ). Son recrutement est en premier lieu issu des urgences où nous recevons régulièrement des patients à l'occasion de la découverte d'un diabète. Jusqu'en 2008, la prise en charge du diabète revenait aux services spécialisés des CHU avoisinants. Du fait de l'augmentation de l'incidence du diabète et de la saturation des services spécialisés, nous avons décidé en 2008 de développer cette activité. Entre 2008 et 2014, notre file active de patients diabétiques est passée de 10 à 129 parmi lesquels 17 enfants de moins de 5 ans, 47 enfants âgés de 6 à 11 ans et 65 enfants de plus de 12 ans. Le développement de l'activité a donc été particulièrement rapide.

3. L'organisation de la prise en charge des patients diabétiques

L'effectif médical prenant en charge les patients diabétiques a dû évoluer avec l'augmentation de la file active. En 2008 le temps médical dédié à la prise en charge de ces enfants représentait un 0,1 équivalent temps plein (ETP) puis 0,5 ETP en 2014 et 0,6 ETP en 2015. Cette activité reposait sur un pédiatre seul jusqu'en 2011 puis sur 2 pédiatres. L'équipe paramédicale est représentée par une infirmière coordinatrice (0,8 ETP) qui s'est formée progressivement à partir de 2009. Enfin un diététicien complète cette équipe en participant notamment à l'éducation thérapeutique (0,3 ETP).

La première pompe à insuline a été posée dans le service en 2012. Une vingtaine d'enfants bénéficient à ce jour de cette technologie dans notre service. Du fait d'une demande importante de pompes par les enfants eux-mêmes et leurs familles et du caractère chronophage de la mise en place du dispositif et du suivi ultérieur, nous n'avons pu accéder aux demandes des familles que lorsque l'équilibre du diabète était mauvais. Le seul argument de la qualité de vie du patient n'a pu être retenu comme indication prioritaire.

L'étape préalable à la pose de la pompe passe par une hospitalisation de jour au cours de laquelle est présenté le matériel. Une pompe fictive est posée à l'enfant, celle-ci lui permettra d'expérimenter le dispositif pendant une semaine à son domicile ; période au décours de laquelle il confirmera sa motivation à cette technique. La mise en place de la pompe a ensuite lieu lors d'une hospitalisation conventionnelle programmée d'une durée moyenne de 5 jours. Cette hospitalisation nécessite la

*Correspondance :
cajzenman@ch-versailles.fr ; snathanson@ch-versailles.fr

disponibilité de lits dans le service, la présence conjointe du médecin référent pour le diabète, de l'infirmière coordinatrice et du diététicien. L'infirmière est responsable de la présentation technique du matériel, de sa préparation, de la pose du cathéter et injections des bolus. Le médecin est lui, responsable de l'éducation aux réglages de débits, calculs des doses et apprentissage des nouvelles conduites à tenir en cas d'hyperglycémie. Le temps d'éducation thérapeutique d'un patient sous pompe est long et la grande spécificité de cette technique ne nous a pas permis d'initier les infirmières autres que l'infirmière coordinatrice à cette tâche. Une fois l'enfant rentré au domicile, les adaptations de doses se font par téléphone avec l'infirmière coordinatrice ou le médecin, puis les patients téléchargent régulièrement les données de leur pompe et les transfèrent par courriel au médecin référent. Celui-ci va analyser l'ensemble des données : débits, bolus, et va pouvoir les modifier. Ces données sont analysées systématiquement avant les consultations programmées ou de manière non programmée si l'équilibre pose problème. Ce temps d'analyse est également très chronophage.

Par ailleurs, une insulinothérapie fonctionnelle est proposée à tous ces patients, et une fois l'équilibre obtenu « l'assistant Bolus » peut être utilisé. Il s'agit d'un algorithme intégré de la pompe qui permet de calculer automatiquement le bolus d'insuline nécessaire en fonction de la quantité de glucides ingérés et de la glycémie au moment du repas. L'algorithme prend en compte l'insuline active résiduelle au moment de l'injection du bolus, permettant la délivrance de bolus rapprochés sans risque d'hypoglycémie. Un autre intérêt de la pompe est l'association à la pose d'un capteur pour la mesure de la glycémie en continu. Ces dispositifs reliés vont permettre que la pompe arrête spontanément de délivrer de l'insuline lorsque l'enfant est en hypoglycémie. Ceci est particulièrement intéressant pour éviter les hypoglycémies nocturnes chez les très jeunes enfants. Mais là aussi cela nécessite un temps d'analyse précis par le médecin.

4. Discussion

Les incroyables avancées technologiques et l'épidémiologie ont fait évoluer les pratiques. Il y a 10 ans dans notre département la grande majorité des patients diabétiques était pris en charge dans les services spécialisés. Actuellement nous proposons aux patients une prise en charge technologique de pointe en hôpital de proximité. L'arrivée de la pompe à insuline dans notre service a représenté un challenge pour l'ensemble des pédiatres du service. Cependant des difficultés persistent. Des protocoles médicaux précisant les différentes complications aiguës à même de survenir chez le patient sous pompe ont été rédigés de manière à venir en aide à l'équipe des pédiatres de garde. Tous les

médecins de l'équipe ont reçu une formation initiale à la technologie de la pompe ainsi que l'ensemble des infirmières du service. Néanmoins rien ne remplace l'expérience clinique, et toutes les situations ne pourront être protocolisées. Il faut donc reconnaître la fragilité d'un système qui repose sur 1 ou 2 médecins et une seule infirmière maîtrisant la technique.

L'autre problème majeur est celui du temps médical et paramédical dédié au diabète que nous jugeons trop faible. La pompe à insuline occasionne un surcroît de travail de par les consultations téléphoniques, réception par courriel des tableaux glycémiques puis adaptation des doses, formation du personnel médical et paramédical, éducation thérapeutique plus longue. Or la charge de travail liée à la prise en charge des patients diabétiques était déjà importante du fait de l'accroissement très rapide de notre file active. De ce fait, nous nous questionnons sur ce que nous pourrions continuer à proposer aux patients : pendant combien de temps allons-nous à moyens constants, pouvoir répondre aux demandes de pose de pompes des familles, aux poses des capteurs pour mesure de glycémie en continu, alors même que nous risquons tout simplement d'être en difficulté pour accueillir les prochains patients qui arriveront pour une découverte de diabète ?

5. Conclusions

La pompe à insuline est une formidable avancée technologique pour les patients diabétiques. Elle apporte à la fois un meilleur équilibre glycémique et un gain en qualité de vie. L'augmentation de l'incidence du diabète, et de ce fait la saturation des services spécialisés de diabétologie infantile nous a poussés, nous, service de pédiatrie générale à apprendre cette technique. Les formations, rédactions de protocoles, l'organisation paramédicale et médicale que nous avons mises en place, nous permettent de suivre actuellement une vingtaine de patients sous pompe. À moyens constants nous ne serons pas en mesure d'accepter beaucoup plus de patients alors que nous sommes déjà en difficulté pour suivre notre file active ayant si vite évolué.

Références

- [1] Barat P, Lévy-Marchal C. Epidémiologie des diabètes sucrés chez l'enfant. Arch Pediatr 2013;20:S110-6.
- [2] Tubiana-Rufi N. Les technologies au service de l'enfant atteint de diabète de type 1. Arch Pediatr 2013;20:S127-30.
- [3] Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, et al. When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Expert consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM) 2009. Diabetes Metab 2010;36:79-85.

Traitements médicamenteux de l'asthme aigu grave

S. Dauger^{a*}, N. Lachaussée^a, F. Angoulvant^b, S. Julliand^a, S. Prot-Labarthe^c

^aService de Réanimation et Surveillance Continue Pédiatriques, Hôpital Robert-Debré, AP-HP, Université Paris Diderot, Paris 7, France

^bService des Urgences Pédiatriques Médico-chirurgicales, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université René Descartes, Paris 5, France

^cService de Pharmacie, Hôpital Robert-Debré, AP-HP, INSERM U1123, ECEVE, France

La prévalence de l'asthme de l'enfant est en nette augmentation à travers le monde, et particulièrement dans les pays émergents. Malgré une baisse de la mortalité depuis plusieurs décennies, l'Institut National de Veille Sanitaire dénombreait encore une soixantaine de décès par asthme chez l'enfant et l'adulte jeune en France en 2012. Alors que le traitement de fond de l'asthme semble bien codifié, les traitements de l'asthme aigu grave (AAG), défini comme une crise résistante à un traitement par agonistes bêta-2 (β_2 (+)) inhalés bien conduit en milieu d'urgence ou dont l'intensité est inhabituelle dans son évolution ou sa symptomatologie, sont extrêmement variables tant aux urgences qu'en unité de réanimation pédiatrique (URP). Nous détaillons ici les principaux médicaments de l'AAG. L'assistance ventilatoire ou les traitements à n'utiliser qu'en URP ne seront pas discutés.

1. Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie (O_2) humidifiée est le traitement immédiat de toute insuffisance respiratoire (IR) aiguë hypoxémiant sans IR chronique hypercapnique sous-jacente. Les lunettes nasales permettent des débits allant jusqu'à 4 L/min. Les masques à haute concentration (MHC) avec des débits d' O_2 minimaux obligatoires permettent d'atteindre des fractions inhalées proches de 0,8 en évitant la réinhalation du CO_2 exhalé (petit MHC: 6 à 8 L/min, grand MHC: 10 à 15 L/min). L'objectif est de maintenir une saturation transcutanée en O_2 supérieure à 92 %. L'oxygénothérapie à haut-débit semblerait avoir un intérêt mais génère une pression expiratoire positive qui nécessite une surveillance rigoureuse. Des études spécifiques sont nécessaires avant d'en généraliser l'utilisation.

2. Les agonistes bêta-2 (β_2 (+)) et les anticholinergiques

Les β_2 (+) sont des agonistes sélectifs des récepteurs adrénergiques β_2 . Ils stimulent l'adénylate cyclase (ADC) membranaire en présence de magnésium, augmentant ainsi le taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), qui diminue la concentration intracellulaire du calcium (Ca^{++}) et donc la contraction du muscle lisse. Le haut niveau d'AMPc dans les mastocytes pourrait aussi inhiber la libération d'histamine.

L'administration continue d'aérosols de β_2 (+) de courte durée d'action (salbutamol) est recommandée en cas d'AAG. Celle-ci se fera au mieux par un dispositif dédié mais peut être réalisée par le remplacement immédiat de l'aérosol dès qu'il est terminé (soit 3 aérosols horaires avec 2,5 ou 5 mg dans 10 ml de sérum physiologique (SP) à 6 à 8 L/min d' O_2), en visant des doses de 7,5 mg/h pour 5 à 10 kg, 11,5 mg/h pour 10 à 20 kg et 15 mg/h si > 20 kg. La disparition du nuage de gaz inhalé à l'inspiration et l'augmentation de celui-ci à l'expiration est un signe d'amélioration de l'état ventilatoire. L'adjonction d'aérosols d'anticholinergique réduit le nombre de transferts en URP (ipratropium, 0,25 à 0,5 mg/dose toutes les 2 heures avec 6 à 8 L/min d' O_2). La forme sous-cutanée de β_2 (+) (terbutaline, 5 à 10 μ g/kg, dose maximale : 0,4 mg), voire d'adrénaline aux mêmes doses, peut être une alternative lorsque l'aérosolthérapie est mal tolérée, sans voie veineuse (IV) rapidement accessible. Bien qu'il n'y ait pas de preuve de la supériorité de l'administration IV des β_2 (+) (salbutamol, 0,5 à 4 μ g/kg/min), cette voie reste recommandée en cas d'échec de l'aérosolthérapie continue. Le recours à la voie IV, témoignant de l'évolutivité de la crise, justifie une hospitalisation au minimum en unité de surveillance continue (USC). Plusieurs auteurs recommandent de maintenir l'aérosolthérapie durant l'administration IV.

Les β_2 (+) peuvent provoquer une vasodilatation, un tremblement, une hyperglycémie, une hypokaliémie, une hypophosphorémie et une hypomagnésémie. Malgré leur spécificité, ils stimulent aussi les récepteurs β_1 , provoquant une tachycardie souvent marquée chez l'enfant. Ces effets indésirables sont en général bien tolérés et facilement compensés. Les β_2 (+) peuvent aussi aggraver momentanément les anomalies des rapports ventilation/perfusion et donc l'hypoxémie en augmentant le débit sanguin dans les zones mal ventilées. Enfin, certains patients

*Correspondance :
stephane.dauger@rdb.aphp.fr

exposés à de fortes doses de $\beta_2(+)$ peuvent présenter une acidose métabolique avec hyperlactatémie. Il faudra l'évoquer en cas de modification de la dyspnée (type Kussmaul) avec réapparition des sibilants. Le traitement est la réduction des doses de $\beta_2(+)$.

3. Le sulfate de magnésium (SMg⁺⁺)

Le SMg⁺⁺ a une action bronchodilatatrice directe en inhibant l'influx de Ca⁺⁺ intracellulaire dans le muscle lisse par blocage des canaux calciques voltage dépendants *via* l'activation de l'ADC et la synthèse d'AMPc. Il déprime aussi l'excitabilité des fibres musculaires en diminuant la libération d'acétylcholine vers l'axone terminal. Il diminue la production de radicaux libres de l'oxygène, stabilise les cellules T et inhibe la dégranulation des mastocytes conduisant à une réduction des médiateurs de l'inflammation (histamine, thromboxane, leucotriènes).

Son intérêt par voie IV chez l'enfant a été démontré avec une réduction du nombre de passages en USC/URP, de recours à l'assistance ventilatoire, de la durée de séjour en USC/URP et à l'hôpital. Il est habituellement utilisé à la dose de 40 mg/kg (dose maximale : 2 g et concentration maximale : 200 mg/ml) dilués dans 100 ml de SP sur 30 minutes. La voie inhalée n'a pas modifié le pronostic des crises d'AAG dans une large étude multicentrique prospective.

Le SMg⁺⁺ peut provoquer une sensation de brûlure au point d'injection et de bouffée de chaleur, des nausées et des vomissements, des crampes musculaires, une dépression du système nerveux central ou une hypotension artérielle par vasodilatation. En pratique, aucun de ses effets n'a nécessité l'arrêt d'un traitement prolongé par SMg⁺⁺ à fortes doses (40 mg/kg/h sur 4 heures après 60 mg/kg en dose de charge) dans une étude pédiatrique prospective récente.

4. Les corticoïdes

Les corticoïdes ont un effet anti-inflammatoire (diminution de l'œdème et des sécrétions) et diminuent l'internalisation et la perte d'affinité des récepteurs β_2 bronchiques. Leur action débute environ 4 à 6 heures après la prise. Une administration systémique précoce est donc nécessaire en cas d'AAG.

La voie inhalée n'a pas sa place dans l'AAG. La voie IV ne semble pas plus efficace que la voie orale, néanmoins elle doit être préférée au moins durant les premières heures dans les formes graves pour s'assurer d'une bonne absorption. La dose recommandée est de 2 mg/kg/j de méthylprédnisolone (maximum : 60 mg/j) en 2 fois pour une durée totale habituelle de 5 jours.

Il n'existe pas d'effet indésirable notable dans ce contexte chez l'enfant pour cette dose et cette durée de traitement. Un traitement de fond incluant une corticothérapie inhalée sera discutée dès l'amélioration.

5. L'hydratation et l'expansion volumique

L'enfant en AAG est très souvent déshydraté en raison de faibles apports hydriques et de l'augmentation des pertes insensibles. Une bonne hydratation, initialement par voie parentérale, pourrait fluidifier les sécrétions bronchiques et limiter les atelectasies causant parfois une hypoxémie marquée et prolongée.

Les variations de pression intra-thoracique et la ventilation à haut volume pulmonaire ont un retentissement hémodynamique important dans l'AAG. Les postcharges des ventricules droit (VD) et gauche (VG) sont augmentées. La précharge du VG est gênée durant l'inspiration par la diminution du retour veineux pulmonaire liée à l'écrasement capillaire, la diminution de l'éjection (interdépendance en série) et la dilatation du VD (interdépendance en parallèle). La précharge du VD, en général élevée, peut s'effondrer en cas de dépression pleurale inspiratoire importante, entraînant un collapsus de la veine cave inférieure, encore plus marqué en cas d'hypovolémie Ceci est à l'origine du pouls paradoxal correspondant à une diminution inspiratoire de la pression artérielle. Ce retentissement hémodynamique est encore majoré lors de la mise en place d'une ventilation invasive (VI) : l'hypotension artérielle est la complication la plus fréquente lors de l'intubation d'un enfant en AAG. Pour toutes ces raisons, nous réalisons très facilement un remplissage vasculaire de 20 ml/kg de SP sur 30 minutes chez les patients en AAG devant être hospitalisés en USC/URP. Cette mesure ne fait l'objet d'aucune recommandation consensuelle à ce jour.

6. Conclusion

En cas d'AAG, le risque vital est engagé. L'objectif est d'éviter le recours à la VI pourvoyeuse de nombreuses complications. L'optimisation du traitement médicamenteux est fondamentale. L'efficacité sera jugée sur l'amélioration de l'état de conscience, le retour de la parole, la réapparition des sibilants, la diminution des signes de lutte. La coordination doit être parfaite entre les différents intervenants tout au long de la prise en charge. En URP, où la ventilation non-invasive fait déjà partie de l'arsenal thérapeutique, le réanimateur pourra alors évaluer l'intérêt de traitements adjutants.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Puberté et maladies inflammatoires

D. Simon

Service d'Endocrinologie Diabétologie, AP-HP, Hôpital Robert Debré, 48, Bd Sérurier, 75019 Paris, France

La croissance et la puberté sont le reflet de l'état de santé de l'enfant. Elles dépendent de facteurs génétiques (ethnie, tailles parentales et âge au début de la puberté des ascendants), mais aussi de l'équilibre d'un ensemble de facteurs nutritionnels, métaboliques et hormonaux qui interagissent entre eux. L'intégrité de ces différents systèmes est indispensable pour fournir au corps l'énergie nécessaire au bon déroulement de la croissance pubertaire et de la maturation sexuelle qui conduira à l'acquisition des capacités de reproduction à l'âge adulte. Toute maladie chronique à début pédiatrique est susceptible d'altérer le développement pubertaire par ses propres mécanismes physiopathologiques et également du fait des effets potentiellement délétères des traitements utilisés pour obtenir le contrôle de la maladie. Nous aborderons successivement les données cliniques concernant la puberté au cours des maladies inflammatoires, les mécanismes physiopathologiques impliqués, et quelques recommandations pour le suivi de ces patients.

1. Les données cliniques

La puberté au cours des maladies chroniques est différée en moyenne de 2 ans dans les 2 sexes, débutant vers l'âge de 15 ans chez le garçon et 13 ans chez la fille. La progression pubertaire est souvent lente avec apparition retardée des caractères sexuels secondaires et des premières règles. Un retard de l'âge à la ménarche a été rapporté chez les jeunes filles atteintes d'une arthrite juvénile idiopathique (AJI), significativement influencé par la durée d'évolution de la maladie. Une étude récente portant sur une large cohorte de patients de moins de 18 ans atteints de lupus [1] rapporte que 15 % des filles et 24 % des garçons présentent un retard pubertaire. Une évolution lente de la puberté est rapportée chez 44 % des garçons et 36 % des filles avec retard à la ménarche. Les facteurs associés à ces anomalies de la puberté sont la durée d'évolution de la maladie et les doses cumulées de corticoïdes reçues, reflet de la sévérité de la maladie. Enfin, dans une étude intéressant 60 patients atteints de maladie de Crohn suivis à l'hôpital Robert Debré, nous avons retrouvé que 16 % d'entre eux présentaient un retard pubertaire ou une puberté d'évolution lente. Les patients avec retard pubertaire étaient plus âgés au moment du diagnostic et de la mise en place des traitements et présentaient un déficit pondéral plus sévère

que les patients à puberté normale. Enfin, chez 42 % d'entre eux, on retrouvait la notion d'un retard pubertaire familial contre seulement 9 % des patients ayant fait une puberté normale. Chez ces patients, le retard de taille était plus marqué à 3 ans d'évolution de la maladie. Le retard pubertaire aggrave le retard de croissance préexistant car il s'accompagne d'une accentuation du ralentissement physiologique de la vitesse de croissance habituellement observé avant l'engagement pubertaire. Polito rapporte un ralentissement de la croissance pendant la période pubertaire dans un petit groupe de filles atteintes d'AJI suivies pendant au moins 4 ans après l'âge de 9 ans. Bechtold *et al.* [2] rapportent un gain statural pubertaire moyen de $13,3 \pm 7,5$ cm chez des adolescents atteints d'AJI ce qui est très inférieur à la normale dans les 2 sexes (20-35 cm). La durée de croissance pubertaire et le pic de croissance pubertaire sont souvent réduits, conduisant à une perte staturale irréversible qui contribue à la petite taille adulte. Des anomalies de la composition corporelle (diminution de la masse maigre et de la masse osseuse, augmentation de la masse grasse) sont fréquemment observées au cours des maladies inflammatoires liées à la carence relative en hormones sexuelles jointe à l'effet délétère des cytokines sur l'os [3].

2. Les données physiopathologiques

Les cytokines (IL-6, TNF α et IL-1 β) produites lors de l'inflammation, la sous-nutrition, les traitements anti-inflammatoires, notamment les corticoïdes, sont impliqués dans la genèse du retard statural et pubertaire par leurs interactions avec les axes somatotrope et gonadotrope et leur effet délétère direct sur le cartilage de croissance. Les taux d'IGF-1 bas retrouvés chez les adolescents atteints de maladie inflammatoire sont secondaires : 1) à un état de résistance à la GH médié par une diminution de l'expression des récepteurs hépatiques à la GH ; 2) à une altération de la transduction du message de la GH après liaison à son récepteur par inactivation de la voie GHR/JAK2 et de la voie JAK/STAT par SOCS ; 3) à une augmentation de la clearance d'IGF-1 par protéolyse accrue des protéines porteuses (IGF-BP3) au cours de l'inflammation [4-6]. La sous-nutrition joue un rôle dans la genèse du retard pubertaire par la diminution de la production de leptine par le tissu adipeux [7] dont on connaît le rôle facilitateur sur la maturation du réseau GnRH *via* le système Kisspeptins. Les cytokines sont également impliquées dans le retard pubertaire par leur interaction avec l'axe gonadotrope [8] et en périphérie par la régulation de l'expression des récepteurs aux androgènes dans les cellules cibles [9].

3. Suivi des patients et possibilités thérapeutiques

La prise en charge des patients doit être multidirectionnelle pour tenter de recréer l'équilibre nutritionnel, métabolique et hormonal requis pour un développement pubertaire harmonieux. Elle comporte la compensation des apports caloriques spontanés, souvent insuffisants du fait de l'augmentation des besoins requis par l'inflammation chronique, par des mesures diététiques simples voire la mise en place d'une assistance nutritionnelle. Une supplémentation calcique et vitaminique D est indispensable pour contrecarrer les effets délétères de l'inflammation, de la carence en hormones sexuelles et des glucocorticoïdes sur le métabolisme osseux. Il faut encourager, si l'état de la maladie le permet, une activité physique régulière pour aider au développement de la masse musculaire corollaire indispensable à une minéralisation osseuse optimale. Il importe de limiter les doses de corticoïdes au minimum requis pour le contrôle de la maladie, d'utiliser la voie discontinue ou d'associer d'autres thérapies anti-inflammatoires plus spécifiques pouvant permettre le sevrage des corticoïdes. Un traitement inducteur de la puberté doit être envisagé en cas de retard pubertaire. La durée de ce traitement dépend de l'évolution de la maladie. En cas de rémission, le traitement peut être interrompu pour laisser la puberté évoluer spontanément. À l'inverse si la maladie reste évolutive, le traitement hormonal substitutif pourra être poursuivi jusqu'à taille adulte. Le traitement par hormone de croissance peut être indiqué en cas de retard statural notable avant l'engagement pubertaire pour tenter d'obtenir un rattrapage statural pendant la croissance pubertaire. Il a été néanmoins montré que la croissance staturale était d'autant plus préservée que le traitement par GH était proposé tôt au cours de l'évolution de la maladie [10]. La prise en charge de ces patients doit donc être précoce voire préventive grâce à une étroite collaboration entre les internistes et les endocrinopédiatres.

Références

- [1] Rygg M, Pistorio A, Ravelli A, et al. A longitudinal PRINTO study on growth and puberty in juvenile systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2012;71:511-7.
- [2] Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, et al. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3013-8.
- [3] Burnham JM, Shults J, Dubner SE, et al. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits. *Arthritis Rheum* 2008;58:2518-27.
- [4] Von Laue S, Ross RJ. Inflammatory cytokines and acquired growth hormone resistance. *Growth Horm IGF Res* 2000;10 Suppl B:S9-14.
- [5] De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, et al. Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology* 2001;142:4818-26.
- [6] Bergad PL, Schwarzenberg SJ, Humbert JT, et al. Inhibition of growth hormone action in models of inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:C1906-17.
- [7] DeBoer M, Li Y, Cohn S. Colitis causes delay in puberty in female mice out of proportion to changes in leptin and corticosterone. *J Gastroenterol* 2010;45:277-84.
- [8] Castellano JM, Bentsen AH, Romero M, et al. Acute inflammation reduces kisspeptin immunoreactivity at the arcuate nucleus and decreases responsiveness to kisspeptin independently of its anorectic effects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E54-61.
- [9] Ko S, Shi L, Kim S, et al. Interplay of nuclear factor-kappaB and B-myb in the negative regulation of androgen receptor expression by tumor necrosis factor alpha. *Mol Endocrinol* 2008;22(HS2):273-86.
- [10] Simon D, Prieur AM, Quartier P, et al. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2567-73.

Puberté et cancer

M. Bidet

Centre de référence des pathologies gynécologiques rares, Service d'Endocrinologie, Gynécologie Diabétologie pédiatriques, AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

De grandes avancées thérapeutiques dans la prise en charge des cancers chez les enfants et les adolescents ont été réalisées ces dernières années. Elles ont permis de transformer le pronostic vital de ces enfants et adolescents, avec plus de 80 % de survie à 5 ans [1]. Cependant, la fonction gonadique, le déroulement de la puberté peuvent être altérés pendant et après les différents traitements (chimiothérapie et radiothérapie). Enfin, de nouvelles techniques de préservation de la fertilité, surtout chez les filles ont été développées ces dernières années en cas de traitements gonadotoxiques.

1. Impact des traitements

L'impact des traitements dépend de l'âge, du stade pubertaire, de la dose reçue, de son fractionnement en cas de radiothérapie et de leur association éventuelle.

Chez la fille, le pool d'ovocytes est constitué au 5^e mois de grossesse et non renouvelable. Leur nombre diminue progressivement par atrophie jusqu'à la ménopause. Ceci explique que le risque d'atteinte ovarienne augmente avec l'âge. Les chimiothérapies ne sont pas toutes associées au même risque de gonadotoxicité (Tableau 1) [2]. Les agents alkylants et en particulier le cyclophosphamide et le busulfan sont associés à des hauts risques de toxicité ovarienne. Après irradiation externe abdomino-pelvienne ou curiethérapie cervico-vaginale, on estime que la réduction du pool folliculaire est de 50 % pour une dose sur les ovaires inférieure à 2 Gy. L'insuffisance ovarienne est très élevée à partir de 15 Gy en radiothérapie abdomino-pelvienne chez l'enfant et l'adolescente [3]. L'irradiation crânio-spinale peut induire un déficit gonadotrope si la dose délivrée à l'hypophyse est supérieure à 30 Gy et un déficit ovarien si les ovaires sont inclus dans le champ d'irradiation sacré. En cas de conditionnement à la greffe de moelle, quel que soit le protocole utilisé, le risque d'insuffisance ovarienne est important. Enfin, la radiothérapie a un effet délétère sur l'utérus et sa vascularisation à l'origine de fausses couches, prématurité et hypotrophie fœtale [4]. Ceci constitue dans ce cas, un obstacle au rétablissement de la fertilité, malgré les techniques disponibles.

Chez le garçon, les agents alkylants affectent la spermatogénèse, mais la fonction endocrine semble conservée. En revanche, la radiothérapie affecte la fonction exocrine et endocrine du testicule et peut être comme chez la fille à l'origine d'une insuffisance gonadotrope.

2. Évaluation de la fonction gonadique et traitement substitutif

L'insuffisance gonadique (aménorrhée chez la fille et gonadotrophines élevées) peut être complète, transitoire ou partielle. Le traitement de l'insuffisance gonadique est un traitement hormonal substitutif (THS) qui doit être adapté au stade pubertaire et à la situation clinique et des fenêtres thérapeutiques peuvent être nécessaires pour réévaluer la fonction gonadique. Une réduction de la réserve ovarienne, *a priori* mieux évaluée par l'hormone antimüllérienne (AMH) et le volume ovarien est souvent retrouvée, même en cas de reprise de la fonction ovarienne qui peut survenir à distance du traitement. Cependant, l'interprétation de ces marqueurs de réserve ovarienne chez les jeunes et sur leur fertilité future reste mal évaluée.

3. Options de préservation de la fertilité

3.1. Chez la fille

Différentes méthodes destinées à la prévention de l'atteinte ovarienne ou à la préservation de la fertilité sont proposées. La transposition ovarienne effectuée avant irradiation pelvienne est réalisée depuis de nombreuses années. Cette technique, dont les complications semblent diminuer par la laparoscopie, permet de préserver la fonction ovarienne dans 60 à 83 % des cas selon les petites séries pédiatriques disponibles [5]. Les traitements par analogues de la GnRH destinés à supprimer l'activité ovarienne dans le but de diminuer la toxicité de la chimiothérapie n'ont pas à ce jour fait la preuve de leur efficacité [6]. À la différence de la fille pubère ou de la femme chez qui la cryopréservation d'ovocytes matures peut être proposée, la cryopréservation de tissu ovarien est chez la fille prépubère souvent la seule option envisageable.

Tableau I

Classification des agents cytotoxiques, selon le degré d'atteinte gonadique, d'après Donnez *et al* [2].

Risque élevé	Risque intermédiaire	Risque faible ou nul
Agents alkylants : Cyclophosphamide (> 6 g/m ²) Busulfan (600 mg/m ²) Melphalan Chorambucil Dacarbazine, procarbazine Ifosfamide, thiotepa Moutardes azotées	Adriamycine (doxorubicine) Cisplatine Carboplatine	Méthotrexate Bléomycine 5 FU Actinomycine D Vincristine

3.2. Chez des femmes adultes

La réimplantation de tissu ovarien a permis une reprise de la fonction ovarienne et une trentaine de naissances vivantes sont rapportées suite à cette procédure. De plus, des données récentes suggèrent que la transplantation de fragment de cortex immature permet aussi un rétablissement de la fonction ovarienne [7]. Ce prélèvement d'un ovaire est à l'origine d'une diminution drastique de la réserve ovarienne et doit donc être proposé aux enfants et aux adolescentes avant un traitement dont on sait avec une quasi certitude qu'il va provoquer une insuffisance ovarienne définitive. Enfin, dans certaines pathologies se pose le risque théorique de réintroduction de la maladie en cas de transplantation de cortex ovarien. Ceci peut constituer une contre-indication à cette stratégie ; la folliculogénèse *in vitro* permettrait de s'affranchir de ce risque.

3.3. Chez l'homme adulte

La congélation des spermatozoïdes matures est de pratique courante en cas de chimiothérapie toxique.

3.4. Chez des adolescents post pubères âgés de moins de 19 ans, souffrant de différents types de cancer

La cryopréservation de spermatozoïdes a pu être réalisée chez 86,1 % des patients indépendamment de l'âge et du diagnostic, et les échantillons obtenus étaient adéquats pour une utilisation ultérieure en procréation médicalement assisté [8]. La congélation de tissu testiculaire immature est depuis peu considérée comme une procédure possible pour préserver la fertilité des patients devant subir un traitement gonadotoxique [9].

4. Conclusion

Des techniques de préservation de la fertilité existent et il est licite de les proposer aux jeunes patients et leurs parents en cas de traitements hautement gonadotoxiques, radiothérapie abdomino-pelvienne, chimiothérapie avec alkylants fortes doses... Les réponses à apporter en cas de traitement à la gonadotoxicité faible à modérée sont plus délicates, malgré les formidables progrès des techniques de préservation de la fertilité

et leur combinaison possible. L'évolution de la puberté doit être évaluée et un THS proposé si nécessaire. Plus de 20 ans après les premières cryopréservations de tissu ovarien, les premières jeunes patientes sont en âge de demander la réimplantation du cortex, avec des questions quand au risque de réintroduction de la maladie dans certains cas. À ce jour, tous les auteurs s'accordent pour une réimplantation de cortex ovarien en vue de la prise en charge de l'infertilité [10]. La collaboration entre oncopédiatres, endocrinologues, médecins et biologistes de la reproduction apparaît indispensable pour optimiser la prise en charge de ces patients et améliorer nos connaissances dans ce domaine.

Références

- [1] Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:35-47.
- [2] Donnez J, Jadoul P, Squifflet J, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24:87-100.
- [3] Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:738-44.
- [4] Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1453-61.
- [5] Irtan S, Orbach D, Helfre S et al. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol* 2013;14:e601-8.
- [6] Ben-Aharon I, Gafer-Gvili A, Leibovici L, et al. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(HS2):803-11.
- [7] Poirot C, Abirached F, Prades M, et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2012;379:588.
- [8] Bahadur G, Ling KL, Hart R, et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod* 2002;17:3157-61.
- [9] Rives N, Milazzo JP, Travers A, et al. Cryopréservation de tissu testiculaire chez l'enfant. *Bull Acad Natl Med* 2013;197:877-86.
- [10] Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol* 2014;15:1129-36.

Puberté et mucoviscidose

M. Bournez*, F. Huet

Pédiatrie 1, Hôpital d'Enfants, 14 Boulevard Gaffarel, 21000 Dijon, France

L'évaluation de la puberté chez les patients porteurs d'une mucoviscidose est primordiale. D'une part, la croissance, notamment pubertaire, est corrélée à la survie des patients atteints de mucoviscidose. D'autre part, la puberté semble être un déterminant de l'évolution de la maladie, notamment chez les filles. Enfin, les transformations somatiques et psychiques liées à la puberté sont à prendre en compte dans la prise en charge de ces jeunes patients.

1. Influence de la mucoviscidose sur la puberté

1.1. Une puberté tardive ?

Plusieurs études de faibles effectifs ont suggéré que l'âge de la ménarche était plus tardif chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose, avec un décalage de 1 à 1,5 an par rapport aux témoins. Comme dans la population générale, cet âge reste corrélé à celui de la ménarche maternelle.

Ce retard pubertaire était mis en relation avec le statut nutritionnel, la dépense énergétique et les surinfections répétées.

Le gène CFTR aurait par ailleurs une influence indépendante sur le démarrage physiologique de la puberté. Une étude expérimentale sur modèle murin a montré que l'ouverture vaginale est plus tardive chez les souris $\Delta F508$ homozygotes que chez les souris hétérozygotes $\Delta F508$.

1.2. Un pic pubertaire de moindre amplitude

Cette notion de retard pubertaire a été remise en cause par l'équipe de Buntain *et al.* en 2005, qui ne retrouvait aucune différence dans le déroulement pubertaire des patients suivis pour mucoviscidose par rapport aux témoins. Lorsque la situation nutritionnelle est satisfaisante, la puberté s'installe normalement. Plusieurs études cliniques récentes le confirment.

Dans le registre français de la mucoviscidose, l'âge du pic de croissance pubertaire est superposable à celui de la population générale, mais l'amplitude du pic est bien plus faible, aboutissant à un retard statural ultérieur.

L'étude de Zhang *et al.*, portant sur des enfants du registre américain montrait un pic de croissance de 8,4 cm/an chez le garçon et de 7 cm/an chez la fille, soit inférieur à celui observé dans la population générale, en moyenne de 9 cm/an chez le garçon et de 8 cm/an chez la fille (courbes nationales Sempe, 1997).

Environ 60 % de ces enfants présentaient un pic d'amplitude et d'âge de survenue normal, mais 40 % ont un retard de ce pic (6 mois en moyenne) et 15 % un défaut d'amplitude. Dans cette étude il y a une corrélation nette entre le retard du pic de croissance et le VEMS d'une part et l'IMC d'autre part.

1.3. Mucoviscidose et troubles des règles

Une étude a montré que la moitié seulement des 45 femmes de 15 à 40 ans suivies pour mucoviscidose avaient des cycles réguliers, un tiers présentait des cycles irréguliers et 20 % une aménorrhée. Une autre étude retrouvait une prévalence élevée de règles irrégulières associées à des ovaires multifolliculaires. Le profil hormonal suggérait un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique similaire à celui observé dans le syndrome des ovaires polykystiques.

Une étude est actuellement en cours pour établir plus précisément l'âge de la ménarche et le profil hormonal chez les femmes suivies dans 7 centres de référence et de compétence de la mucoviscidose en France.

2. Influence de la puberté sur la mucoviscidose

2.1. Taux hormonaux

Les hormones sexuelles ont, non seulement un effet sur le développement des organes génitaux, mais aussi sur la maturation osseuse, la composition corporelle (répartition masse grasse/masse maigre) et la dépense énergétique.

Chez les garçons pubères avec une mucoviscidose, les taux de testostérone ont tendance à être inférieurs à ceux des témoins, et dans près d'un quart des cas, ces taux sont inférieurs à $-2DS$.

2.2. Minéralisation osseuse

L'équipe de Buntain *et al.* ne montrait pas de différence dans la densitométrie osseuse des filles suivies pour mucoviscidose avec statut nutritionnel satisfaisant et un âge pubertaire normal comparée à celle de la population générale. L'étude de Schulze

*Correspondance :
marie.bournez@chu-dijon.fr

montre que chez la fille suivie pour mucoviscidose, l'accrétion calcique est satisfaisante avant la puberté mais commence à s'appauvrir à partir de la ménarche, alors que l'âge du début de la perte de calcium se situe plutôt autour de 20-25 ans dans la population générale. Il existe donc chez les filles une baisse précoce de la densité minérale osseuse.

2.3. Influence de la puberté sur les exacerbations

Une étude récente du registre nord-américain, portant sur 5 137 enfants a retrouvé que garçons et filles ont à peu près autant d'exacerbations avant la puberté, mais une différence se marque nettement après la puberté, avec plus d'exacerbations observées chez les filles.

Le « *gap gender* » observé à l'âge adulte, consistant en une dégradation plus rapide et une mortalité plus importante chez les femmes débiterait probablement à la puberté.

2.4. Rôle possible des œstrogènes dans le « *gap gender* »

L'influence des œstrogènes sur la physiologie des cellules pulmonaires a été étudiée *in vitro* par l'équipe de Saint Ciriq *et al.* L'activation du récepteur α des œstrogènes entraîne une perte de sodium cellulaire, aboutissant à une diminution de la hauteur de la phase liquide du mucus et une diminution de la fréquence des battements ciliaires, avec un retentissement sur la clairance de la muqueuse bronchique. L'activation du récepteur β des œstrogènes engendre une diminution de la sécrétion d'IL8 et une augmentation de l'inhibiteur des leucoprotéases. Ces effets des œstrogènes au niveau de la cellule de la muqueuse bronchique, à la fois mécaniques et dysimmunitaires, favorisent la survenue d'infections et aggravent probablement la situation déjà critique liée à la mucoviscidose.

Une étude de Chortimall *et al.* a montré *in vitro* que les œstrogènes augmentent la production d'alginate par *Pseudomonas Aeruginosa* (PA), comparativement à des colonies témoin baignant dans un milieu enrichi en testostérone ou en éthanol. Les auteurs ont observé une augmentation de la conversion des PA en souches mucoïdes, notamment par mutation de gènes *mucA*. La même équipe a décrit dans un groupe de 44 patientes avec mucoviscidose sans aucun traitement oestroprogestatif (OP) que les exacerbations survenaient le plus souvent pendant la phase pré-ovulatoire, au cours de laquelle les taux d'œstradiol sont les plus élevés.

Ils ont également montré chez 172 patientes que les taux d'œstradiol étaient plus élevés chez les patientes sans OP présentant des exacerbations, comparativement à des patientes stables sans OP ou des patientes avec OP, avec ou sans exacerbations. Ces auteurs ont montré dans une étude rétrospective que la prise d'une contraception OP permettrait de diminuer le nombre des exacerbations et le nombre de jours d'antibiothérapie comparativement à des jeunes femmes ne prenant pas d'OP. Il conviendrait de confirmer ces résultats par des études prospectives.

3. Traitements

3.1. Induction pubertaire

Une seule étude a étudié la possibilité d'un traitement par androgènes pour induire la puberté chez les garçons. Les résultats, chez 5 garçons, étaient satisfaisants (vitesse de croissance, stimulation pubertaire, bonne tolérance). Il peut donc être proposé un traitement par énanthate de testostérone à doses progressivement croissantes chez le garçon de plus de 15 ans présentant un retard pubertaire.

Aucune étude n'a évalué l'intérêt d'une stimulation de la puberté par les œstrogènes chez la fille. Mais s'il est probable que l'induction de la puberté par la prise d'OP raccourcisse la durée de la période de fertilité, il n'y a pas non plus d'arguments pour la contre-indiquer formellement, d'autant plus si la prise d'OP permettait de diminuer les exacerbations.

3.2. Minéralisation osseuse

L'accrétion calcique peut être améliorée par les œstrogènes de synthèse. Il convient de s'assurer en parallèle d'un apport optimal en calcium et en vitamine D.

3.3. Contraception

La contraception doit être abordée avec les adolescents suivis pour mucoviscidose. Dans une étude australienne, un quart de ces adolescents déclare un premier rapport sexuel avant l'âge de 15 ans. Il n'y a pas de données indiquant un sur-risque de morbidité cardio-vasculaire ou thromboembolique. Les indications et contre-indications des contraceptifs sont donc les mêmes que dans la population générale, en prenant en compte les différents traitements et antécédents des patientes. Le bénéfice éventuel, s'il est confirmé, des OP sur les exacerbations serait bien évidemment à prendre en compte dans le choix d'une contraception.

4. Conclusion

La puberté différée n'est pas une fatalité dans la mucoviscidose, mais la mauvaise qualité du pic incite à un suivi attentif au cours de cette période. Le processus maturatif de la puberté est essentiel mais les œstrogènes pourraient avoir un effet néfaste. Le traitement oestroprogestatif pourrait être protecteur pour limiter le « *gap-gender* ».

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Puberté et maladie rénale chronique

J. Bacchetta

Centre de Référence des Maladies Rénales Rares 'Néphrogones', Service de Néphrologie, Rhumatologie et Dermatologie Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron, INSERM 1033, Prévention des Maladies Osseuses, Faculté de Médecine Lyon Est, Université Claude Bernard Lyon 1, France

Retard de croissance, diminution de la taille finale à l'âge adulte et ostéodystrophie rénale sont autant de complications de la maladie rénale chronique (MRC) pédiatrique, résultant d'une combinaison de facteurs multiples tels que résistance à l'hormone de croissance (GH), modifications de l'axe GH/IGF1, déficit en vitamine D, hyperparathyroïdie, hypogonadisme, malnutrition et iatrogénie (corticostéroïdes et inhibiteurs des calcineurines notamment) et induisant donc des conséquences majeures à la fois pour le bien-être physique et psychique de ces patients. Cependant, malgré la correction optimale de ces anomalies, la plupart des enfants avec MRC continuent à avoir une croissance anormale. Les anomalies du métabolisme de la GH et de l'IGF1 sont les contributeurs majoritaires du retard de croissance mais les anomalies des hormones pubertaires ont également un rôle dans la genèse du retard de croissance statural, enjeu majeur de la prise en charge de la MRC en pédiatrie.

1. L'insuffisance rénale induit un retard pubertaire

Chez l'enfant atteint de MRC, les données sur la puberté sont très parcellaires, le problème majeur étant qu'il n'y pas de valeurs disponibles de biomarqueurs pubertaires. Par analogie avec d'autres biomarqueurs, on peut penser qu'il existe une diminution de la clairance rénale de ces biomarqueurs, et donc une augmentation des concentrations circulantes, mais il est toujours difficile de savoir si la portion active de la protéine d'intérêt est augmentée, diminuée ou non influencée par la MRC...

Chez les filles atteintes de MRC, au niveau hypothalamique on observe une hyperprolactinémie. Au niveau hypophysaire, les concentrations de FSH et de LH sont en général normales ou élevées, avec une abolition des pics de LH et de FSH pré-ovulatoires, induisant une perte du cycle. Au niveau gonadique, les dysménorrhées sont fréquemment rapportées, l'œstradiolémie est souvent basse ou normale pendant la phase folliculaire, avec des concentrations très basses de progestérone, l'ensemble créant une ovulation de mauvaise qualité (ou des cycles anovulatoires).

Chez les garçons atteints de MRC, au niveau hypothalamique on observe une hyperprolactinémie. Au niveau hypophysaire, les concentrations de FSH et de LH sont en général normales ou élevées, avec une absence d'élévation des gonadotrophines après stimulation par LHRH. Au niveau gonadique, il existe des lésions testiculaires, une atrophie des cellules de Sertoli, une oligo-azoospermie, et une hypotestostéronémie.

Chez les adolescents en situation de MRC, la perte de la sécrétion pulsatile de la Gn-RH explique également le retard et la diminution de l'intensité du pic pubertaire, contribuant ainsi à aggraver le retard de croissance. La récupération d'une fonction gonadotrope quasi normale après transplantation suggère que l'urémie freine directement la fonction gonadotrope.

En clinique, ces anomalies biologiques se traduisent par un développement pubertaire survenant avec un retard moyen de 2 ans chez les enfants en insuffisance rénale terminale (IRT) ; 20 à 30 % des filles avec MRC préterminale et 50 % des filles en IRT présentent un retard pubertaire.

2. La puberté aggrave la fonction rénale

Du fait de l'augmentation importante de la masse musculaire sur une fonction rénale déjà dégradée de manière chronique et insidieuse chez les enfants porteurs d'uropathie et d'hypodysplasie (correspondant au spectre des CAKUT, *Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract*), la puberté correspond souvent à un moment critique dans la détérioration vers l'IRT. Dans une cohorte italienne de 935 enfants suivis pour hypoplasie rénale, la probabilité d'IRT passe de 9 % lors de la première décennie à 52 % lors de la deuxième décennie, l'âge critique dans la courbe de survie rénale étant de 11,6 ans chez les garçons (10,9 chez les filles). D'un point de vue plus fondamental, alors que les œstrogènes ont un effet protecteur en diminuant la glomérulosclérose, au contraire, les androgènes favorisent l'apoptose podocytaire et l'activation du système rénine/angiotensine (profibrosant). Les changements métaboliques induits par les stéroïdes sexuels jouent également un rôle dans le déclin de la fonction rénale péripubertaire.

Tableau I
Association anomalies rénales / anomalies pubertaires

		Atteinte rénale	Anomalie génitale	Remarques
CAKUT	DMK	Gros rein kystique et parenchyme totalement remanié non fonctionnel, bon pronostic rénal.	Des anomalies des organes génitaux internes ipsilatéraux doivent être systématiquement recherchées en particulier chez le garçon, par une échographie pelvienne et scrotale avant la puberté.	1/4 300 naissances
	Valves de l'urètre postérieur	MRC, risque non négligeable d'évolution vers l'IRT.	Les troubles mictionnels et le dysfonctionnement vésical sont en première ligne sur la qualité de vie des patients, avec des plaintes fréquentes d'incontinence urinaire. S'il ne semble pas y avoir de dysfonction érectile, en revanche, l'infertilité est plus fréquente : conséquence directe de la MRC, association fréquente entre VUP et cryptorchidie, et propension des patients avec VUP à présenter des orchio-épididymites récidivantes.	Cause la plus fréquente d'obstruction sous-vésicale de l'enfant (1/5 000 à 1/8 000 garçons). Recommandations spécifiques de la Société internationale d'urologie pédiatrique en 2013 pour la prise en charge de l'adolescent et du jeune adulte.
	Rokitansky Küster Hauser	Rein ectopique, agénésie du rein ou anomalies du tractus urinaire.	Aplasia mullérienne (aplasie de l'utérus et de la partie supérieure du vagin). Le premier signe est une aménorrhée primaire survenant chez des femmes jeunes ayant des caractères sexuels secondaires normalement développés, des organes génitaux externes normaux, un fonctionnement ovarien normal et un caryotype 46 XX.	Une femme sur 4 500 environ. Le syndrome de MRKH peut être isolé mais il est le plus souvent associé à des anomalies rénales, vertébrales, auditives et cardiaques (association MURCS).
	Syndrome rein/diabète (mutation TCF2)	La néphropathie peut être identifiée dès la période anténatale, mais également parfois chez l'adulte. Hétérogénéité de l'atteinte rénale. Anomalies parenchymateuses volontiers bilatérales (kystes, hypodysplasie, rein en fer à cheval, agénésie rénale). Anomalies des voies excrétrices.	Malformation génitale fréquente. Atteinte des résidus du canal de Wolff chez l'homme et atteinte des résidus du canal de Müller chez la femme.	Antécédents familiaux de diabète de survenue précoce, d'anomalies fluctuantes du bilan hépatique, ou d'hypoplasie du pancréas.
Glomérulopathie	Denys Drash	Sclérose mésangiale diffuse, syndrome néphrotique précoce, IRT avant 5 ans. Risque de néphroblastome.	Pseudohermaphrodisme masculin (organes génitaux externes de type féminin avec un caryotype 46 XY, testicules dysgénétiques). Risque de gonadoblastome. Différents degrés d'ambiguïté sexuelle peuvent être associés aux anomalies gonadiques. L'atteinte génitale n'est quasiment jamais observée chez les patientes XX, qui développent en général une puberté normale et peuvent donc transmettre la mutation.	Mutation WT1
	Frasier	Hyalinose segmentaire et focale, syndrome néphrotique apparaissant dans l'enfance, IRT à l'adolescence ou à l'âge adulte.	Pseudohermaphrodisme masculin. Risque de gonadoblastome. Stries gonadiques. Chez les patientes, le diagnostic peut être porté lors du bilan d'une aménorrhée primaire. Dans ce cas, en sus de la prise en charge de la MRC, un suivi endocrinien et psychologique est fondamental.	Mutation WT1

CAKUT : *Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract* ; MRC : maladie rénale chronique ; IRT : insuffisance rénale terminale ; VUP : valves de l'urètre postérieur ; MRKH : Syndrome de Rokitansky Küster Hauser.

3. Certaines pathologies induisent à la fois des anomalies rénales et génitales

Certains syndromes associent des anomalies rénales et génitales, que les anomalies génitales soient primitives ou secondaires. Même si elles sont souvent présentes dès la naissance, elles posent en général problème lors de la puberté, lorsqu'à la prise en charge néphrologique il faut rajouter aussi la prise en charge des anomalies génitales, avec tout le retentissement psychologique associé. Ces anomalies sont résumées dans le tableau I.

4. Anomalies de la fertilité et de la reproduction chez l'adulte insuffisant rénal

Chez l'adulte, la MRC induit des anomalies clinico-biologiques ayant un impact direct sur les fonctions reproductives : chez l'homme, sont en effet fréquemment observés hypogonadisme, hyperprolactinémie, altérations des spermatozoïdes, diminution de la libido et dysfonction érectile. Chez les femmes, la dysfonction de l'axe hypothalamus/hypophyse/ovaires induit des anomalies menstruelles, avec des anovulations et une

infertilité. La transplantation corrige partiellement ces anomalies, mais les immunosuppresseurs ont un effet négatif sur la spermatogénèse d'une part, et les femmes après transplantation sont à plus haut risque que dans la population générale de ménopause précoce d'autre part. Cela sans compter les effets gonadotoxiques potentiels de certains médicaments reçus dans l'enfance (et notamment le cyclophosphamide). Enfin, des testostéronémies basses chez l'homme MRC sont un facteur de risque de mortalité.

5. Conclusion

De nombreuses inconnues restent à élucider chez l'adolescent MRC qui fait sa puberté, même si classiquement on peut retenir que ces patients présentent un retard et une diminution de l'intensité du pic pubertaire. Dans le futur, il faudrait des études permettant d'étudier l'impact différentiel du sexe sur la croissance et la fonction rénale pendant la puberté chez l'adolescent MRC.

Références

Une bibliographie complète peut être obtenue sur demande auprès de l'auteur.

Pédagogie médicale : l'erreur pour apprendre

B. Chevallier*, G. Benoist, A. Benezit-Leduc

Service de pédiatrie et des urgences pédiatriques, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP,
92100 Boulogne-Billancourt, France

« *L'erreur n'est pas une faute, c'est une information* ».

Le rapport à l'erreur est une part importante du ressenti des étudiants en médecine comme des professionnels de santé installés. À partir de 83 entretiens et 207 questionnaires auto-administrés recueillis pendant une période de 3 ans, Mizrahi a mené une étude longitudinale sur la socialisation de 105 internes par rapport aux erreurs médicales. Il en ressort à la fois une exigence personnelle d'un haut standard d'excellence et le sentiment d'une forte attente des patients et des autres professionnels de santé. Ils souhaitent apparaître comme compétents et sont ainsi dissuadés de rapporter leurs erreurs. Ils craignent d'être critiqués, voire disqualifiés par leurs enseignants et leurs collègues. Ils revendiquent à juste titre de leurs « tuteurs » une transmission d'outils leur permettant de rentrer dans un processus de réassurance dans l'apprentissage de leur métier.

« *Se tromper est un processus qui participe à l'acte d'apprendre* ». Les mécanismes d'acquisition des connaissances représentent un point clé des apprentissages. L'attention est un facteur essentiel. L'enseignant, selon sa performance, peut la favoriser ou la distraire : Le concept de mémoire est central dans l'ensemble des processus de cognition et dépasse la fonction classique de conservation. Ainsi l'exposé de situations cliniques vécues par l'enseignant est perçu comme un vecteur de messages plus percutant et plus durable qu'un simple exposé d'une bonne pratique. La relation personnelle de l'enseignant à l'erreur autorise l'enseignant à comprendre que nul n'est parfait ou ne peut y prétendre. Savoir reconnaître ses propres erreurs et savoir évoquer celles que l'on a commises, étant jeune ou moins jeune médecin, grandit l'enseignant, loin de le dévaloriser, rapproche enseignant et enseigné et rassure sur le chemin à suivre.

Diverses méthodes participent à cette pédagogie médicale : l'erreur, ses circonstances et son analyse. Elles sont complémentaires, dépendantes des publics ciblés.

1. La revue de mortalité et de morbidité (RMM)

Une RMM est une revue collective des dossiers de patients dont l'évolution a été marquée par un évènement indésirable : le décès

ou la survenue d'une complication. Fondée sur l'apprentissage par l'erreur, la RMM amène les participants à poser un regard critique sur leurs pratiques dans le but de les améliorer.

Cette méthode a été reconnue par la Haute Autorité de Santé comme programme continu d'évaluation qui permet aux médecins de satisfaire leur obligation d'évaluation des pratiques professionnelles. La plupart des études qui ont cherché à évaluer l'intérêt des RMM ont exploré leur dimension pédagogique et leur apport à la formation initiale et continue. Il s'agissait dans tous les cas de données déclaratives recueillies auprès des participants juniors et seniors à des RMM. Les médecins interrogés adhéraient volontairement à cette activité, qu'elle soit ou non obligatoire et déclaraient atteindre leurs objectifs pédagogiques. Les plus jeunes ont déclaré que les RMM leur apportaient une certaine confiance dans leur capacité à faire face à une situation similaire. Deux études ont identifié des modalités de fonctionnement susceptibles d'améliorer l'efficacité pédagogique des RMM : un animateur de réunion expérimenté, un souci de l'interactivité en particulier de la part des plus jeunes, une volonté permanente de ne pas mettre en cause les médecins impliqués, des présentations courtes suivies d'une revue brève de la littérature et d'une discussion ordonnée.

2. La revue régulière de la littérature consacrée aux erreurs médicales commentées

Cet outil utilisé par de nombreux services de pédiatrie et d'urgences pédiatriques est jugé attractif par les plus jeunes (étudiants hospitaliers et internes) tout au long de leur stage de pédiatrie.

Malheureusement les cas d'erreurs publiés sont trop rares. The Lancet a lancé une rubrique « *Uses of error* » en 2001, éteinte en janvier 2006 faute d'articles. En France, un appel à publications d'erreurs a été lancé dans la revue **Responsabilité** en mars 2001 et n'a vu aucune soumission. Quelques dossiers d'analyse de cas existent depuis 2002 dans les **Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation**, rubrique « Cherchez l'erreur » et dans **Risques & Qualité** dans la rubrique « Leçons pour la sécurité des soins ». L'exemple le plus emblématique et poursuivi à ce jour est la rubrique « *Legal briefs* » de la revue *Pediatric Emergency Care*, qui comprend régulièrement des situations cliniques conduisant à des interrogations médico-légales avec une analyse multifactorielle toujours pertinente. Les plaintes médicales publiées par les revues des sociétés d'assurance sont également une source d'apprentis-

*Correspondance :
bertrand.chevallier@apr.aphp.fr

sage utile, même si elles ne révèlent que la partie émergée de l'iceberg : toute erreur ne conduit pas nécessairement à une plainte. Enfin de nombreuses équipes pédiatriques ont constitué pendant des années des « collections » d'erreurs médicales rencontrées tout au long de leurs activités qu'elles utilisent comme un outil pédagogique apprécié des publics visés. Ces erreurs sont classées soit en fonction du mécanisme principal (erreurs sémiologiques pour les plus jeunes, erreurs de raisonnement pour les internes, erreurs d'organisation des soins pour les seniors), soit en fonction des étapes du parcours de l'enfant : pré-hospitalisation, tri téléphonique ou aux urgences, diagnostic, prescription, orientation). Cette modalité est jugée plus concrète et semble mieux retenue par les étudiants et les juniors lors de l'évaluation effectuée en fin de stage.

3. Le partage de ses propres erreurs et la connaissance des erreurs des autres

Le partage de ses propres erreurs et la connaissance des erreurs des autres est parfois au centre de staffs spécifiques : chaque médecin présent, quel que soit son niveau d'expérience, présente brièvement une situation qu'il considère comme son erreur de l'année : trois diapositives suffisent à poser le problème, à l'analyser et à indiquer ce qui aurait pu ou dû l'éviter. Les étudiants hospitaliers apprennent ainsi que tout au long de la carrière, l'erreur est possible et l'importance de la rapporter devant des confrères et collègues dans une atmosphère bienveillante.

Une équipe de Toronto a montré, dans le cadre d'un dispositif large de prévention des erreurs de prescriptions adapté aux résidents de médecine, un impact significatif et durable de la présence à un cours ciblé sur les erreurs commises par les médecins de l'unité au cours des 20 années écoulées : ceux n'ayant pas assisté à l'enseignement spécifique avaient eu simplement connaissance des recommandations de l'Académie Américaine de pédiatrie (section pharmacologie). Cet enseignement à partir des erreurs fait maintenant partie intégrante de l'enseignement des internes à leur arrivée dans les services de réanimation et d'urgences pédiatriques.

La mise en place depuis plusieurs décennies de groupes de médecins souvent libéraux adoptant la méthode Balint est une autre modalité de ce partage d'expériences, d'erreurs ou de situations difficiles pouvant conduire à la survenue d'une errance médicale.

4. La simulation : « Patient care is a team sport »

La simulation : « Patient care is a team sport », ce qui fait de la communication un atout majeur de performance, comme l'attestent les études sur les erreurs médicales. Soixante-dix pour cent des erreurs médicales sont humaines et relèvent d'un défaut de communication. La simulation est donc une opportunité pour pratiquer aussi bien dans le domaine technique que relationnel en équipe, dans un environnement sans risque pour le patient, et où les erreurs commises sont une source importante d'apprentissage après un débriefing adapté aux apprenants. La simulation en équipe permet d'explorer et d'évaluer la pertinence de la communication, en plus de la réalisation des gestes selon un algorithme défini. De multiples scénarios en anesthésie pédiatrique, en néonatalogie, soulignent les risques médicaux d'un défaut de communication entre divers professionnels de santé autour de l'enfant.

5. Conclusions

« Vous devez apprendre des erreurs des autres. Vous ne pourrez jamais vivre assez longtemps pour les faire toutes vous-mêmes » disait Sam Levenson. Les erreurs des autres sont également plus confortables à entendre. Cela implique dans nos pays, une déclaration d'évènements indésirables plus conforme à la réalité, la levée du tabou qui est de parler de ses propres erreurs et l'incorporation des erreurs dans l'outil pour apprendre. Trop peu d'outils pédagogiques font l'objet d'évaluation auprès des étudiants (satisfaction) ou de résultats (performance). Le développement des RMM, l'intégration des analyses d'erreur dans les procédures d'accréditation des établissements hospitaliers font progressivement évoluer la culture de l'erreur. L'enseignement de la médecine à tous les niveaux d'exercice bénéficie de cette évolution dans une logique d'apprentissage par compétences.

Références

Les références citées dans le texte sont disponibles auprès de l'auteur.

La pédagogie par l'algorithme décisionnel

A. Martinot*, F. Dubos

*Service de Pédiatrie générale, Urgences et maladies infectieuses, Pôle Enfant,
Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU et Université de Lille, France*

Un algorithme ou arbre de décision est une procédure utilisant un cheminement en un nombre fini d'étapes comportant chacune un choix, souvent de type binaire, et qui dans l'exercice médical a pour objectif d'aider le médecin à résoudre un problème diagnostique, pronostique ou thérapeutique.

Le terme de pédagogie par l'algorithme décisionnel doit être relativisé car il ne s'agit que d'une des modalités ou plutôt d'un des outils, utile mais aux capacités limitées, du raisonnement clinique du médecin [1].

Cet outil se révèle par sa nature même particulièrement adapté aux programmes informatiques et au développement de l'intelligence artificielle. Il est intégré de plus en plus souvent dans des dossiers médicaux informatisés, dans des logiciels d'appareillages médicaux (électrocardiographes, glucomètres, défibrillateurs externes). Il est aussi utilisé dans des recommandations thérapeutiques et peut conditionner la prescription de médicaments très coûteux.

Nous limiterons ici le propos de notre texte aux algorithmes à visée diagnostique. Ceux-ci se présentent comme une série de questions débouchant chacune sur une réponse univoque appelant elle-même d'autres questions, la recherche de symptômes ou signes cliniques, ou la réalisation d'examens complémentaires. Les exemples d'algorithmes diagnostiques sont nombreux (ictère, céphalées, vertiges...). Le raisonnement par arbre diagnostique ou algorithme ne représente qu'un des outils du raisonnement clinique diagnostique dont il convient dans un premier temps de rappeler les différentes grandes approches.

1. Le raisonnement clinique diagnostique

Le raisonnement clinique constitue un des trois éléments contribuant à la qualité du diagnostic, avec la dimension relationnelle (instauration d'un climat de confiance, d'une relation empathique) qui facilite le recueil de données lors de l'interrogatoire et de l'examen physique, et la qualité du recueil de ces données (bon ordonnancement) [2,3]. Le raisonnement clinique est une activité intellectuelle qui synthétise l'information obtenue, l'intègre avec les connaissances préalables et l'expérience, pour poser un diagnostic et prendre des décisions thérapeutiques. Selon la nature

habituelle ou non de la situation clinique, son caractère simple ou complexe, le clinicien emploie différentes stratégies associant des modèles de raisonnement analytique (conscient, contrôlé) et non analytique (inconscient, automatique) [1,3,4].

Les erreurs diagnostiques sont nombreuses et résultent en grande partie d'une faute du raisonnement clinique. Les recherches en sciences cognitives, les théories de la décision, l'intelligence artificielle nous fournissent des données sur les procédures cognitives complexes utilisées dans le raisonnement des médecins [5].

- La première approche est la réalisation d'un dossier d'évaluation exhaustif, comportant un inventaire de tous les éléments susceptibles de permettre un diagnostic. Elle ne comporte aucun élément intuitif pour ne négliger aucune hypothèse. Le médecin recueille l'ensemble des signes et formule l'ensemble des diagnostics différentiels. Ce raisonnement analytique implique la capacité d'intégrer tous les signes dans un raisonnement diagnostique grâce à la connaissance des signes des différentes maladies. Cette démarche permet de diagnostiquer des maladies qu'un médecin n'aurait jamais vues auparavant. Ses inconvénients sont la lenteur, l'engorgement par des données parasites, l'évocation de nombreux diagnostics et la multiplicité des investigations complémentaires, le diagnostic reposant sur l'élimination successive de tous les autres diagnostics possibles [3,5].
- La deuxième est au contraire une démarche intuitive de reconnaissance d'un archétype ou canevas (pattern recognition) qui permet de poser un diagnostic d'emblée en fonction d'un tableau type reconnu par le médecin. Le médecin reconnaît par analogie une maladie qu'il a déjà vue, ce qui nécessite expérience et mémoire visuelle. Elle s'applique dans un faible nombre de situations, pour des tableaux cliniques de reconnaissance facile, dans la reconnaissance d'une image connue (dermatologie, imagerie). Elle a pour avantage la rapidité et est particulièrement utile dans les situations où il faut agir en urgence [3,5].
- La démarche hypothéticodéductive est particulièrement appropriée aux situations médicales complexes. Elle consiste à baliser efficacement la situation clinique, pour fixer particulièrement une partie du tableau clinique, sans accumuler des détails d'importance secondaire mais sans non plus ignorer d'autres éléments qui pourraient s'avérer essentiels par la suite. Le diagnostic est établi par une série d'inférences issues de l'histoire de la maladie, des données de l'examen clinique et d'examens complémentaires. Le médecin expérimenté

*Correspondance :
alain.martinot@chru-lille.fr

utilise beaucoup l'heuristique (méthode de résolution d'un problème qui ne passe pas par l'analyse détaillée du problème mais par son appartenance ou adhérence à une classe de problèmes donnés déjà identifiés) : raccourcis, intuitions, règles empiriques minimisent les examens complémentaires et raccourcissent la prise de décision. L'heuristique offre ainsi de grands avantages et est habituellement efficace, mais peut aussi être cause d'erreurs importantes [1,4,5]. Cette démarche combine ainsi l'heuristique et les différentes méthodes du raisonnement clinique, pouvant utiliser pour partie des outils comme les algorithmes.

- La quatrième démarche est celle utilisant un algorithme ou arbre de décision dont nous allons envisager successivement les avantages et les limites

2. Avantages des algorithmes

L'algorithme aide au raisonnement et à la logique, et facilite une démarche diagnostique analytique.

Il est ainsi particulièrement utile chez l'étudiant et le médecin débutant, car il permet de suivre une démarche diagnostique cohérente et de formuler un diagnostic différentiel sans expérience préalable. Chez le médecin plus expérimenté, il se révèle utile en cas de difficultés à formuler un diagnostic différentiel satisfaisant, ou pour compenser un oubli ou une erreur d'interprétation. Il est particulièrement adapté à des tableaux cliniques simples, non intriqués. Il bénéficie des outils informatiques et constitue le socle des systèmes d'aide à la décision.

3. Inconvénients et limites des algorithmes

La démarche ne prend en compte ni la chronologie, ni l'histoire naturelle, ni le contexte des plaintes.

Elle reste de peu d'utilité dans la prise en charge d'une situation complexe, de tableaux cliniques intriqués, car elle risque de cibler un symptôme en méconnaissant l'ensemble des plaintes et le contexte, et nécessiterait l'utilisation combinée de nombreux arbres décisionnels indépendants. Le raisonnement diagnostique mobilise plus d'éléments complexes que les questions de la plupart des algorithmes.

Une autre limite pratique tient à la nature même d'un algorithme avec une suite de questions qui s'enchaînent. Si la réponse à une question est fautive, toute la suite le sera. Il convient donc de rester vigilant à chaque embranchement de l'algorithme et de les réexaminer systématiquement dès lors qu'on n'aboutit pas à des diagnostics différentiels cohérents. Il en est de même lorsque plusieurs réponses paraissent possibles, nécessitant d'étudier la suite des questions dans les deux parcours possibles.

L'algorithme peut se conclure par une liste de plusieurs diagnostics parmi lesquels le clinicien doit poursuivre son raisonnement clinique en utilisant éventuellement d'autres données que celles de l'algorithme, son expérience clinique ou le recours à des examens complémentaires.

4. Conclusion

Le médecin utilise tout un répertoire de stratégies utiles selon le type de situation clinique (habituelle ou non, simple ou complexe) où les deux processus de raisonnement (analytique et non analytique) coexistent (*dual-process theory*) [1,3,5]. Le praticien très expérimenté aurait une capacité particulière à utiliser l'heuristique en le combinant à des méthodes analytiques, parmi lesquelles les algorithmes de décision représentent un outil intéressant. L'étudiant ou le jeune médecin peut également en tirer bénéfice pour une démarche diagnostique cohérente et formuler un diagnostic différentiel sans expérience préalable.

Références

- [1] Bowen JL. Educational strategies to promote clinical diagnostic reasoning. *N Engl J Med* 2006;355:2217-25.
- [2] Eva KW. Ce que tout enseignant devrait savoir concernant le raisonnement clinique. *Pédagogie Médicale* 2005;6:225-34.
- [3] Pestiaux D, Vanwelde C, Laurin S, et al. Raisonnement clinique et décision médicale. *Le Médecin du Québec* 2010;45:59-63.
- [4] Sandhu H, Carpenter C, Freeman K, et al. Clinical decision-making: opening the black box of cognitive reasoning. *Ann Emerg Med* 2006;48:713-9.
- [5] Thammasitboon S, Cutrer WB. Diagnostic decision-making and strategies to improve diagnosis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2013;43:232-41.

État des lieux des stages DES de pédiatrie ambulatoire au 1^{er} janvier 2015

A. Piollet^{a*}, L. Cret^b

^aPédiatre, responsable du groupe AFPA enseignement de la pédiatrie (succédant à M.-J. Simon)

^bPédiatre, membre du bureau de l'AFPA, coordinatrice générale de la commission scientifique, membre du CA de l'AFPA région Languedoc Roussillon, France

La volonté de créer ces stages résulte à la fois du souhait des pédiatres ambulatoires de faire connaître leur pratique spécifique et de la demande des internes DES de pédiatrie. Depuis novembre 2012 grâce au travail débuté par Marie-Jo Simon et son équipe du groupe AFPA « enseignement de la pédiatrie ambulatoire », la région Rhône-Alpes et Auvergne a été prête à recevoir des internes du DES de pédiatrie. La région Languedoc Roussillon avait débuté cet enseignement en Mars 2012. Le Conseil national professionnel de pédiatrie (CNPP) a alors rédigé le projet national pour la création et la mise en place de stages de pédiatrie ambulatoire pour les internes DES de pédiatrie en mars 2013 [1].

L'AFPA a mis en place des séminaires de formation des pédiatres à l'accueil des internes DES de pédiatrie : programme FAF puis DPC : 137 maîtres de stages sont formés à ce jour sur l'ensemble des régions [2].

Au 31 octobre 2014 :

- 6 régions ont eu des stagiaires depuis Mars 2012 : Auvergne, Haute-Normandie, Languedoc-Roussillon, Limousin, Ile-de-France, Rhône-Alpes ;
- 32 internes ont effectué des stages.

Pour le trimestre en cours, au 1^{er} novembre 2014 :

- 4 régions complémentaires se sont engagées : Aquitaine, Centre, Pays-de-Loire, PACA ;
- 21 terrains de stage au total pour ce semestre sont donc ouverts sur l'ensemble des régions.

Les régions Nord-Pas-de-Calais, Alsace et Bretagne rencontrent des difficultés à recevoir leur agrément et donc le choix au poste

en pédiatrie ambulatoire. Cependant avec un travail de longue haleine, la région Bretagne va recevoir en principe 2 internes en Novembre 2015 : 1 à Rennes et 1 à Brest.

Trois séminaires AFPA de formation maîtres de stages sont prévus cette année sur Paris, Toulouse et Rennes, un quatrième sur Lyon.

Sur le site de l'AFPA dans la rubrique Formation, un espace maître de stage (MDS) est ouvert avec le dossier à consulter du CNPP [1], la liste des maîtres de stage agréés [2], le point sur les stages DES de pédiatrie en mai 2013 [3], un document du Conseil de l'Ordre des médecins sur le stage des étudiants en médecine chez le praticien [4].

Références

À consulter sur le site de l'AFPA (<http://www.afpa.org/>) pour en savoir plus.

- [1] Projet national pour la création et la mise en place de stages de pédiatrie ambulatoire pour les internes DES de pédiatrie, 31 Janvier 2013.
- [2] Tableau réalisé par le Dr Liliane Cret consultable sur le site AFPA, rubrique formation, MDS.
- [3] Le point sur les stages DES en pédiatrie de ville, revue Le Pédiatre n° 257.
- [4] Rapport sur le stage des étudiants en médecine chez le praticien : rapport de la commission nationale permanente adopté lors des Assises du Conseil National de l'Ordre des Médecins du 5 Juin 1999. Dr F.-X. Mercat.

*Correspondance :
anne.piollet@free.fr

Repérage et diagnostic précoces de l'enfant autiste : les outils cliniques

M.-J. Orève*, M. Speranza

Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre Hospitalier de Versailles,
Centre de Diagnostic et d'Évaluation de l'Autisme et des TED « PEDIATED », 177 rue de Versailles,
78150 Le Chesnay, France

L'autisme est un trouble caractérisé depuis maintenant plus de 70 ans. Les définitions de la CIM-10 ou du DSM-5 restent proches de la description princeps de Léo Kanner et associent des déficits persistants de la communication, de l'interaction sociale et un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Bien qu'il soit depuis longtemps reconnu que les signes de l'autisme se développent avant l'âge de 3 ans, on considérait classiquement que le diagnostic formalisé ne devait être posé qu'à partir de 3 ans. Il existe désormais un consensus sur la nécessité d'un repérage et d'un diagnostic précoces, avant l'âge de 3 ans.

Les Troubles Envahissants du Développement (TED) ou les Troubles du Spectre Autistique (TSA), selon la nouvelle terminologie utilisée par le DSM-5, sont en passe de devenir un problème de santé publique majeur avec des chiffres de prévalence en constante augmentation : 4 à 5 pour 10 000 enfants avant 1985, 6 à 7 pour 1 000 personnes de moins de 20 ans en 2009 [1]. Statistiquement, les pédiatres sont donc de plus en plus concernés par leur dépistage et diagnostic précoces. De plus, des études récentes ont apporté des éléments en faveur de l'efficacité des interventions précoces pour améliorer les compétences communicationnelles, le quotient de développement et l'adaptation sociale de ces enfants. D'autre part, comme l'autisme s'associe souvent à d'autres troubles ou pathologies (épilepsie, troubles du sommeil ou de l'alimentation, anomalies génétiques ou retard mental) l'identification précoce de ces troubles associés peut permettre de ne pas grever le pronostic par un surhandicap. Enfin, il est à souligner l'importance du stress familial engendré par l'errance parentale avant le diagnostic. En effet, si l'âge au moment du diagnostic est environ de 36 mois +/- 13 mois, les parents repèrent en moyenne les premiers signes vers l'âge de 17 mois.

Dans la démarche du clinicien, il faut distinguer le dépistage avec repérage de signes qui vont mener à d'autres évaluations et le diagnostic lui-même.

Pour le repérage, les recommandations sont claires concernant l'inquiétude parentale. Elle doit être prise en compte même concernant des aspects non spécifiques comme des problèmes moteurs, des troubles émotionnels ou du sommeil. Ces informa-

tions sont à croiser avec l'observation réalisable en consultation en utilisant notamment des outils de dépistage. Dès 2015, une grille de repérage va ainsi être incluse dans le carnet de santé pour les enfants entre 12 et 18 mois.

Certaines populations à risque nécessitent une vigilance particulière, les frères et sœurs d'enfants présentant un TSA (risque estimé à 20 %), les enfants nés de parents « âgés » (39 ans pour les pères et 35 ans pour les mères), les enfants ayant présenté des problèmes pré et périnataux. Des réévaluations régulières sont à prévoir car même si un premier bilan peut s'avérer rassurant, certains enfants manifestent un début plus tardif, avec une apparition des troubles après 14 mois.

Deux instruments de dépistage sont validés pour les enfants de 18 mois : le *Checklist for Autism in Toddlers* (CHAT) et le *Modified CHAT* (M-CHAT). Le CHAT comprend quelques questions aux parents et un court temps d'interaction directe avec l'enfant. Le M-CHAT dérive du CHAT et ne repose que sur les observations parentales. Ces outils ciblent particulièrement les difficultés d'attention conjointe et le jeu de faire semblant [2].

Dans tous les cas, le diagnostic est clinique avec un tableau différent selon l'âge de l'enfant.

Entre 3 et 5 ans, on retrouve en général les signes classiques de l'autisme. Trois outils sont recommandés pour établir le diagnostic. La *Children Autistic Rating Scale* (CARS) est une échelle complétée par le clinicien après observation de l'enfant. Accessible et rapide (15 à 20 minutes) elle ne demande pas de formation spécifique mais différencie mal autisme et retard non spécifique. L'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) est un entretien semi-structuré avec la famille. Il requiert une formation et est de passation longue (2 à 4 heures). L'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) correspond à une observation semi-structurée de l'enfant de 30 à 40 minutes. Elle nécessite une formation. Ces tests peuvent être utilisés à partir de 2 ans. Une version de l'ADOS, non encore commercialisée en français, est utilisable à partir de 12 mois. Ce diagnostic nosologique est à coupler avec une évaluation fonctionnelle qui rassemble les tests habituellement utilisés pour mesurer le développement des enfants sur le plan du langage, de la motricité ou de l'intelligence et des tests plus ciblés comme par exemple le profil sensoriel de Dunn pour identifier les particularités sensorielles.

Concernant les enfants très jeunes, les indices cliniques ont une faible spécificité. Les éléments cliniques à rechercher ont été identifiés à partir des études sur les films familiaux et des études

*Correspondance :
mjoreve@ch-versailles.fr

prospectives sur les fratries des enfants présentant des TSA. Dans de nombreux cas, ces éléments aboutissent à une orientation diagnostique non spécifique en faveur d'un trouble du développement plutôt que des TSA, ce qui permet toutefois de mettre en place un suivi ciblé sur les troubles constatés. Quand le diagnostic de TSA apparaît plus certain, les suivis peuvent être davantage spécialisés.

Ainsi à 6 mois, rien ne semble pouvoir distinguer sur le plan clinique les enfants qui présenteront ultérieurement un autisme des autres enfants [3]. Une hypotonie ou un retard de développement moteur pourront seulement orienter vers un trouble du développement. Les recherches actuelles sur le diagnostic précoce s'orientent préférentiellement vers des techniques qui utilisent des méthodes automatisées comme l'*eye tracking* (éventuellement couplé avec l'électroencéphalogramme) orientées vers l'identification de stratégies atypiques d'exploration visuelle (comme l'absence de préférence pour les visages).

Entre 6 et 12/14 mois c'est surtout l'absence de mise en place des fonctions de communication et d'interaction sociale qui va être recherchée. À 12 mois on peut repérer l'absence ou la rareté du sourire social, du contact par le regard, de l'orientation à l'appel par le prénom et plus globalement de la réponse aux initiatives de l'adulte. L'enfant a moins d'initiative sociale en montrant, pointant. Vers 14 mois il peut faire moins de gestes de communication et avoir une initiation atypique de l'attention conjointe par le regard. L'enfant imite moins les sons, les mots ou les actions de l'adulte. Le retard au niveau du langage expressif et réceptif peut constituer un indice de trouble du développement mais il ne signe pas un TSA. Une utilisation atypique des objets pourra être recherchée. Au niveau cognitif une lenteur du désengagement de l'attention peut être repérée. Des réponses de détresse à différents stimuli peuvent témoigner de particularités du développement sensoriel [3].

À partir de 18 mois, les signes d'alerte de TSA se rapprochent du tableau caractéristique de l'autisme. Classiquement on s'inquiète devant « la passivité, un faible niveau de réactivité/anticipation aux stimuli sociaux, une difficulté dans l'accrochage visuel, une difficulté d'attention conjointe, un retard de langage, une absence de pointage, une absence de comportement de désignation des objets à autrui, une absence de jeu de « faire semblant » [1].

Le repérage et le diagnostic précoces des TSA représentent un enjeu de santé publique. Tous les médecins de première ligne sont amenés à y participer. Les diagnostics peuvent être posés dès 2 ans avec une bonne fiabilité. Entre 6 mois et 2 ans, les signes vont apparaître. La peur d'inquiéter les parents, la difficulté du diagnostic du fait des variations symptomatiques entre enfants et selon l'âge de l'enfant ne doivent plus retarder l'évocation de troubles du développement ou de risque élevé d'évolution vers des TSA dès avant 2 ans. Ainsi pourront être mises en place des prises en charge graduées comprenant une surveillance de l'évolution, une aide aux familles sous forme de conseils éducatifs ciblés, de suivis centrés sur les difficultés développementales ou plus spécialisés pour l'autisme tels ceux recommandés par la HAS.

Références

- [1] HAS. Autisme et autres troubles envahissants du développement. État des connaissances hors mécanismes physiopathologiques et recherche fondamentale. Argumentaire. Janvier 2010. www.has-sante.fr
- [2] Ouss-Ryngaert L. Le diagnostic précoce de l'autisme. *mt pédiatrie* 2012;15;225-30.
- [3] Jones EJ, Gliga T, Bedford R, et al. Developmental pathways to autism: a review of prospective studies of infants at risk. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;39;1-33.

Pathologies somatiques et autisme

L. de Pontual^{a*}, M. Heulin^{a,b}, E. Charles^b, B. Héron^a, P. Zylberberg^b

^aService de Pédiatrie

^bUnité de Diagnostic et d'Évaluation Pluri-professionnelle de l'autisme,
AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93143 Bondy cedex, France

Le dépistage et la prise en charge des pathologies somatiques chez les enfants autistes posent des problèmes spécifiques et nécessitent une approche individualisée. Les personnes autistes ont une morbidité et une mortalité plus élevées que la population générale, une espérance de vie réduite de 5 ans, un taux de mortalité 9 fois supérieur à la population générale [1,2]. L'amélioration de l'accès aux soins somatiques des personnes autistes est inscrite dans le plan autiste 2013-2014 (fiche action n° 16). Les difficultés d'accès aux soins sont encore majorées du fait d'inégalités sociales qui, en matière de recours aux soins, touchent particulièrement les personnes en situation de handicap.

1. Quels sont les obstacles à l'accès aux soins des enfants autistes ?

Les obstacles sont nombreux. Avant tout, les problèmes de communication limitent l'expression des besoins de soins, les déficits dans l'autonomie peuvent être à l'origine d'une attention insuffisante à l'hygiène en particulier bucco-dentaire, une perception différente de la douleur ainsi qu'une expression inhabituelle par exemple par des troubles du comportement, rendent plus complexes le diagnostic et la prise en charge. Il peut également exister des difficultés cognitives nuisant chez ces enfants à l'abstraction des émotions et surtout à l'apprentissage social des réactions à la douleur. La douleur chez l'enfant autiste semble effectivement gérée de manière différente de celle de l'enfant sain. Certaines études ont retrouvé des différences d'expression faciale de la douleur [3] alors que l'expression de la douleur évaluée sur le comportement global de l'enfant était identique entre les groupes d'enfants autistes et sains. Une étude a montré qu'il existait une augmentation de la fréquence cardiaque lors des bilans sanguins, cependant celle-ci est plus tardive chez l'enfant autiste et elle dure plus longtemps après la fin du bilan sanguin [4]. Voir une vidéo d'un individu subissant un stimulus douloureux active pourtant les mêmes zones du cerveau qu'un individu sain en IRM fonctionnelle [5]. D'autre part les autistes semblent craindre les soins de façon différente : une étude suédoise a montré que pour une consultation chez le

dentiste, des adultes autistes sont plus anxieux que les adultes contrôles, et ils étaient plus nombreux à dire que les dentistes ayant souvent l'air de se dépêcher, ils ressentaient devoir se dépêcher également. Ils avaient également plus peur d'une incompétence technique du dentiste. Ils étaient également plus nombreux (22 % versus 7 %) à dire qu'ils avaient vécu des soins dentaires en ayant été forcés et non préparés. Le deuxième type d'obstacle est lié à un manque de formation des professionnels dans l'approche de l'enfant autiste, parfois un manque d'intérêt pour ce type de patients, dont les consultations sont longues et difficiles.

Les structures hospitalières sont parfois inadaptées (environnement sensoriel, salle d'attente...). Un *case report* d'une adulte autiste atteinte d'un cancer du sein [6] témoigne de la nécessité d'adapter nos prises en charge et nos structures à ces patients. À l'issue de discussions éthiques en groupe pluri professionnel, une abstention thérapeutique curative a été décidée afin de maintenir la qualité de vie de cette patiente le plus longtemps possible. Un groupe de discussion éthique autour de la maladie de cette patiente a permis une prise de décision utile et raisonnée, sans culpabilité pour l'équipe ou la famille.

2. Principales pathologies somatiques à dépister chez les enfants autistes

L'épilepsie est fréquente (30 % des enfants autistes) et souvent non dépistée. Les difficultés liées à l'enregistrement électroencéphalographique sont fréquemment signalées pour des enfants parfois agités ou ayant du mal à s'endormir.

Les pathologies traumatiques sont plus importantes chez les enfants autistes du fait de crises d'épilepsie, d'automutilations, d'hétéro-agressivité. Il existe parfois une fragilité osseuse en rapport avec des carences en vitamine D plus fréquentes chez les enfants autistes. Des radiographies osseuses devront être réalisées en cas de chute, de déformations ou hématomes en regard de la structure osseuse.

Les troubles gastro-intestinaux sont également plus fréquents. Constipation et reflux gastro-œsophagien sont également fréquents, parfois à l'origine de troubles du comportement. L'hypothèse d'une hyperalgie viscérale chez les enfants autistes a été évoquée.

Les pathologies dentaires sont fréquentes, en rapport avec des difficultés d'accès aux soins : hygiène bucco-dentaire souvent insuffisante, douleurs dentaires non spontanément déclarées.

*Correspondance :
loic.de-pontual@jvr.aphp.fr

Les enfants autistes ont des modes spécifiques d'expression de la douleur qui se manifestent par une auto-agressivité, une spasticité, une hypertonie corporelle ou des changements de comportement. **Les pathologies broncho-pulmonaires** sont également plus fréquentes, parfois en rapport avec des troubles de déglutition ou des surinfections ORL.

3. Comment améliorer la prise en charge des soins somatiques des enfants autistes ?

Il est important de diffuser des protocoles d'investigation somatique des enfants autistes, d'avoir parfois une approche plus systématique pour le dépistage de pathologies organiques telles que l'épilepsie, sans doute s'appuyer davantage sur ce que rapportent les aidants habituels en leur permettant d'être acteurs de la santé de leur enfant. Des protocoles de sédation spécifiques des enfants autistes sont des pistes intéressantes, compte tenu de l'importance que peuvent prendre leurs troubles du comportement, notamment lors de la réalisation d'exams d'imagerie comme l'IRM, particulièrement longue pour ces enfants. Des supports d'explications particuliers des examens pourraient être travaillés, notamment visuels : une étude a montré que l'approche par un support visuel expliquant les soins dentaires améliorerait la capacité de ces enfants à coopérer [7]. Il existe déjà des kits de communication avec support visuel adaptés aux enfants autistes. Les aidants doivent pouvoir s'appuyer sur des professionnels formés, d'où l'intérêt d'annuaires recensant

les ressources disponibles incluant les services d'urgence et d'hospitalisation.

Il est probable qu'un financement plus adapté des surcoûts liés aux consultations plus longues des enfants autistes permettrait une implication plus importante de certains acteurs de soins en santé primaire.

Références

- [1] Mouridsen SE, Brønnum-Hansen H, Rich B, et al. Mortality and causes of death in autism spectrum disorders: an update. *Autism* 2008;12:403-14.
- [2] www.social-santé.gouv.fr/plan-autisme2013.
- [3] Allely CS. Pain sensitivity and observer perception of pain in individuals with autistic spectrum disorder. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:916178.
- [4] Rattaz C, Dubois A, Michelon C, et al. How do children with autism spectrum disorders express pain? A comparison with developmentally delayed and typically developing children. *Pain* 2013;154:2007-13.
- [5] Hadjikhani N, Zürcher NR, Rogier O, et al. Emotional contagion for pain is intact in autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2014;4:e343.
- [6] Fitzgibbon BM, Segrave RA, Fitzgerald PB, et al. Can studies of pain help to bridge the gap between sensory and social impairments in autism? *Front Hum Neurosci* 2013;7:103.
- [7] Blomqvist M, Dahllöf G, Bejerot S. Experiences of dental care and dental anxiety in adults with autism spectrum disorder. *Autism Res Treat* 2014;2014:238764.

Garder un enfant connecté à sa vie extra-hospitalière peut-il contribuer à sa prise en charge en pédiatrie ?

C. Gazeau

Bénévole chargée des Relations Hospitalières et ETP, Association Docteur Souris,
2, av de la Celle St Cloud, 92420 Vaucluse, France

Comme un soin qui se prescrit, se dispense et s'administre, le bien être participe à la prise en charge du patient. En termes de politique de santé, il s'agit là du lien entre ce qu'on appelle le « care » et le « cure », mais en termes plus modestes d'une association œuvrant dans le secteur hospitalier, il s'agit en pratique de dispenser aux patients du « mieux être » au cours de son hospitalisation en services pédiatriques.

C'est la mission que s'est fixée depuis 10 ans l'Association Docteur Souris : apporter à tous les enfants/adolescents, pendant tout leur séjour hospitalier, l'usage gratuit d'un ordinateur muni d'un accès sécurisé à Internet et d'un portail riche en contenus multimédia ludo-éducatifs (films, vidéos, musique, livres numériques, suivi scolaire...), pour communiquer, se distraire, jouer, suivre sa scolarité ou s'instruire dans des domaines variés, y compris sa santé.

1. Pour quel bénéfice patient en pédiatrie ?

Se maintenir connecté à son environnement, comme dans la vraie vie, à la maison ou en ville.

En permettant l'échange avec la famille et les amis, via la messagerie, Skype, les réseaux sociaux, Docteur Souris redonne au patient hospitalisé son identité d'enfant, de copain, de membre d'une tribu...

En maintenant le lien avec l'école, les professeurs, les amis de classe, les contenus du portail Docteur Souris peuvent être utilisés par les enseignants de l'établissement pour aider les enfants à suivre des cours, préparer leurs devoirs et ainsi réduire l'impact de l'hospitalisation sur leur scolarité.

En apportant des distractions, des jeux, des films, de la musique, des sites Internet d'information, le portail Docteur Souris ouvre un écran sur ce qui se passe en dehors des murs de l'hôpital.

Rompre l'isolement des enfants et adolescents hospitalisés, recréer un lien social entre jeunes patients, leur famille et leurs proches contribue à apaiser les souffrances et à rendre plus « léger » le séjour hospitalier qu'il soit long ou court, unique ou répétitif. Il n'est pas rare que l'enfant en dialyse regarde une

vidéo ou passe du temps sur YouTube... et il retrouve à chaque séance l'ordinateur à sa disposition à sa place. La maman en service de néonatalogie trouve aussi un dérivatif à lire ses mails ou à donner des nouvelles et des photos du petit en couveuse ; sa bienveillance y trouve de nouvelles ressources.

2. Pourquoi, à notre sens, un bénéfice médical ?

Pour accéder à ces services, l'enfant fait une démarche volontaire, c'est lui qui est actif – et non plus passif comme souvent dans les mains de l'équipe médicale et soignante ; il profite des dispositifs Docteur Souris au moment où il le veut, selon son centre d'intérêt à l'instant, le temps qu'il veut... comme un antidouleur dont il actionnerait la pompe. Vu de la prise en charge, c'est le patient lui-même qui s'administre son « mieux être ».

Citons le cas où l'enfant hospitalisé est en attente de sa descente au bloc opératoire : pendant le temps précédant celle-ci, l'enfant utilise souvent l'ordinateur et le portail Docteur Souris, avec ou sans le parent qui l'accompagne. Aux dires des équipes hospitalières, le jeune pense à autre chose que sa thérapie, est plus serein, ses relations avec les équipes soignantes sont plus détendues.

Libre – dans un cadre bien sûr sécurisé au niveau des accès¹ et de sécurité (limitation du temps d'utilisation, limitations sur les réseaux sociaux, les messageries instantanées, limitations sur les sites Internet...), défini au niveau des services avec les parents et l'équipe médicale – l'enfant se sent plus responsable de ses choix et on le voit souvent afficher une meilleure acceptation des soins. Nous sommes ici bien sûr dans l'ordre du « ressenti », sans pouvoir à ce stade nous appuyer sur une mesure objective de ces bénéfices.

Ce « mieux-être » passera aussi pour nous par une meilleure compréhension de ce qui est en jeu : le portail Docteur Souris va permettre d'utiliser ces moments particuliers du séjour hospitalier pour proposer des modules multimédia d'éducation thérapeutique conçus par des spécialistes. L'association a conclu un partenariat avec l'Association SPARADRAP pour diffuser ses productions et ainsi mettre à disposition des parents et du

Correspondance :
corinne.gazeau@docteursouris.fr

1 Le dispositif Docteur Souris offre plusieurs niveaux

personnel hospitalier des contenus expliquant ce que le patient va subir (piqûres, IRM, intervention chirurgicale...) (Figure 1).

3. Pour quel bénéficiaire établissement ?

L'hôpital n'est plus un monde à part, clos, isolé de la ville et de la vie qui continue ; il s'inscrit dans le meilleur de la technologie usager, en relation avec ce qui se passe dans les domaines sociaux, culturels, scolaires/universitaires... Actuellement 30 établissements hospitaliers en métropole et TOM sont équipés par Docteur Souris, et 12 000 enfants chaque année profitent de ses produits et services. Le contenu du portail (films, livres, musiques, journaux, sites Internet...) évolue régulièrement et c'est l'ensemble des dispositifs qui en bénéficie instantanément grâce à l'architecture technique du dispositif Docteur Souris qui est construite sur le réseau Wifi de l'hôpital et hébergée dans un « cloud ». L'ensemble est maintenu par l'Association Docteur Souris qui s'engage, sur une période minimale de 3 ans, sur la qualité du service, avec un besoin concret de fonctionnement en continu et un coût reposant sur la solidarité de Fondations innovantes, d'entreprises responsables et de donateurs généreux pour apporter un service de qualité gratuit pour l'ensemble des enfants/adolescents de l'hôpital. Il n'est pas rare de recueillir des témoignages d'adolescents ayant été hospitalisés dans différents lieux retrouvant avec plaisir leur

connexion au dispositif Docteur Souris : l'impact en termes d'image sur ce public jeune et nomade est important dans la durée pour le service public hospitalier.

4. Est-ce qu'un tel bien-être se prescrit ?

C'est à vous de juger... et pour finir de vous en convaincre, vous pouvez visionner quelques vidéos disponibles sur YouTube sur la chaîne Docteur Souris. Réalisées au CHRU de Montpellier, à Dijon, Lyon, Tahiti ou Jouy-en-Josas (78), elles présentent, de multiples témoignages sur le sérieux et l'efficacité de l'Association Docteur Souris et les dispositifs dupliqués à l'identique pour chaque réalisation. Ou bien visiter le site www.docteursouris.fr Le besoin est là, et bien là, d'ailleurs les jeunes patients utilisateurs de Docteur Souris ont du mal à imaginer l'avant Docteur Souris dans leur hôpital. Ils sont plus de 95 % de 11 à 18 ans à disposer d'un ordinateur et d'un accès à Internet chez eux. Bientôt ces statistiques n'auront plus grand intérêt comme celles qui indiquent le taux d'équipement électrique. Cependant, il existe encore beaucoup de services de pédiatrie qui n'offrent pas encore un accès sécurisé à Internet aux jeunes patients. Peut-être celui de votre établissement hospitalier ? Dans ce cas, ne serait-ce pas pour vous le moment de mettre ce sujet à l'ordre du jour d'une prochaine réunion de direction ?

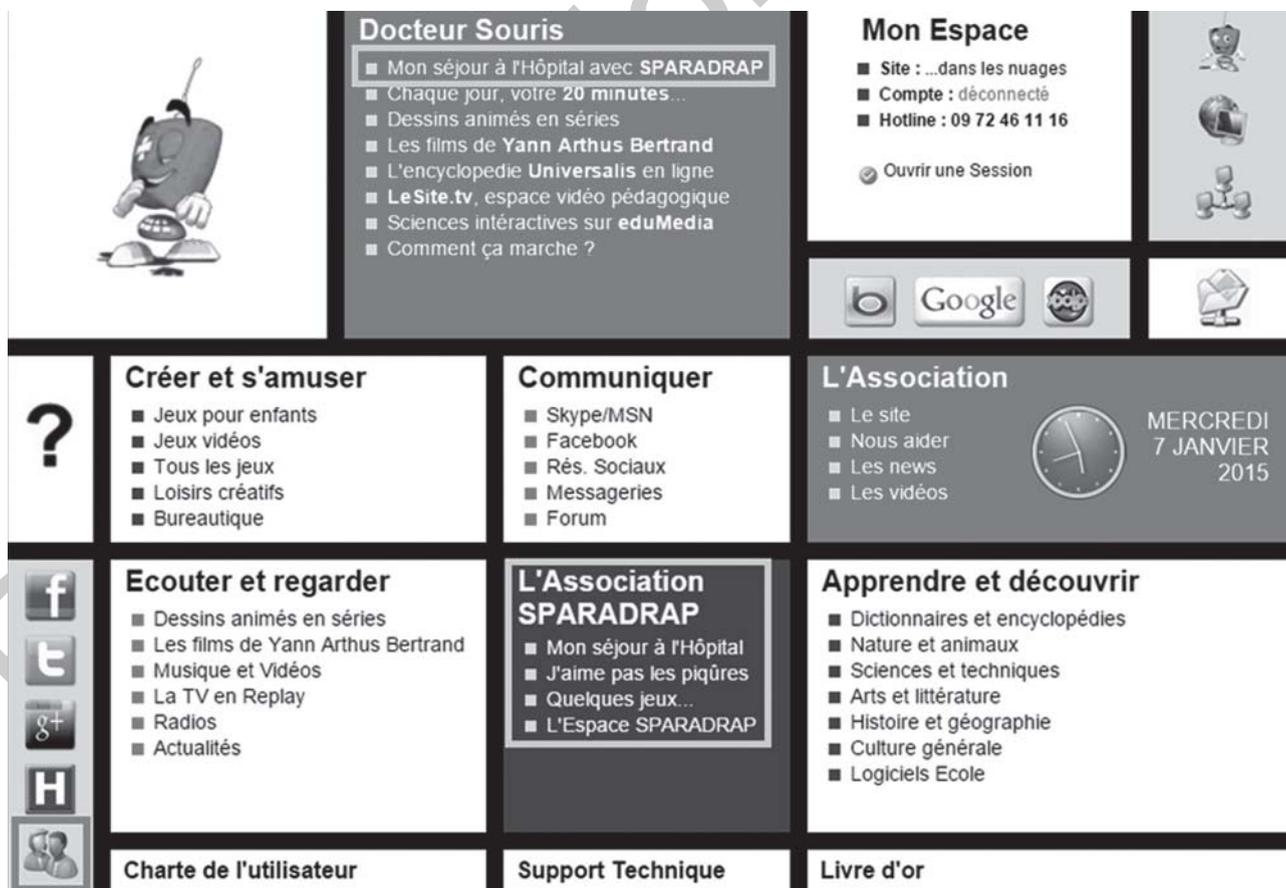


Figure 1
Photo du portail actuel de Docteur Souris avec l'indication des contenus SPARADRAP

L'Association Petits Princes réalise les rêves des enfants et adolescents malades en collaboration avec les équipes hospitalières

V. Bonardel

Association Petits Princes. www.associationpetitsprinces.com

*« Si vous saviez le bonheur que ça fait
d'oublier sa maladie quelques instants,
de croire qu'on est meilleur que les autres,
de croire qu'on peut se battre,
de savoir que l'on peut être heureux ! »*
Audrey, 16 ans

De nombreuses équipes pédiatriques contactent aujourd'hui l'Association Petits Princes pour permettre à des enfants malades de réaliser leurs rêves autour de leurs passions. Ceci est facilité par une équipe dédiée aux relations avec les hôpitaux au sein de l'Association. Elle entretient et renforce les liens établis avec 150 services hospitaliers sur toute la France. Deux médecins à l'Association Petits Princes sont en lien avec les médecins référents de l'enfant pour échanger sur la faisabilité du rêve et déterminer la meilleure période pour le réaliser. Parallèlement à cette mission, depuis 3 ans, l'Association Petits Princes finance également des projets hôpitaux.

1. La mission de l'Association Petits Princes

Depuis plus de 27 ans, l'Association réalise les rêves d'enfants et adolescents malades autour de leurs centres d'intérêts pour leur permettre de vivre des moments magiques et inoubliables malgré la maladie. Parce que celle-ci bouleverse tout l'univers familial, les parents et la fratrie vivent, dans la majorité des cas, les rêves aux côtés de l'enfant. Une de nos caractéristiques essentielles est que nous ne nous limitons pas à une action ponctuelle. Nous proposons un soutien dans la durée, compte tenu du caractère chronique des pathologies des enfants. Ainsi plusieurs rêves peuvent être réalisés pour un même enfant en fonction de l'évolution de sa maladie.

Les rêves correspondent à une demande personnelle exprimée par l'enfant, en voici quelques exemples : caresser les dauphins,

participer au tournage d'un film, voler en montgolfière, devenir une princesse...

L'éventail des pathologies des enfants que nous prenons en charge dans le cadre de leurs rêves est large (Tableau 1).

2. Une collaboration étroite avec les hôpitaux

2.1. Les demandes de rêves

Parmi les dossiers acceptés en 2014, la grande majorité (61 %) des demandes a été initiée par le biais des équipes médicales, paramédicales ou socio-éducatives qui ont présenté l'Association Petits Princes aux enfants et leurs familles ; 21 % des demandes font suite à la visualisation d'un support de communication (plaquettes hôpitaux, magazine, télévision, site internet...) ; 13 % résultent d'échanges d'informations entre les familles ; 4 % sont initiées par d'autres associations locales au sein de l'hôpital et 1 % proviennent d'autres sources.

Tableau 1

Exemples de pathologies des enfants pris en charge à l'Association Petits Princes (liste non exhaustive et non limitative).

- Cancers, leucémies, tumeurs bénignes du cerveau invalidantes,
- Mucoviscidose,
- Maladies neuromusculaires : myopathies, amyotrophie spinale...,
- Hématologie : drépanocytose homozygote sévère, aplasie médullaire idiopathique, déficit immunitaire, maladie de Fanconi, hémophilie...,
- Pathologies néphrologiques avec insuffisance rénale sévère, dialyse, greffe rénale,
- Gastroentérologie : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique sévère, pseudo-obstruction chronique intestinale, greffe hépatique, insuffisance intestinale...,
- Dermatologie : nævus congénital géant, épidermolyse bulleuse...,
- Maladies de système : lupus, polyarthrite...,
- Autres maladies génétiques : neurofibromatose, ostéogénèse imparfaite, syndrome de Crozon...,
- Certaines maladies orphelines...

Toute demande doit obligatoirement être accompagnée d'un courrier des parents.

Une fois le dossier accepté, le bénévole se met en lien par téléphone avec la famille puis l'enfant pour préparer le rêve.

2.2. Une équipe dédiée aux relations avec les hôpitaux

L'équipe du pôle hôpital de l'Association Petits Princes est composée d'un médecin salarié, d'un médecin bénévole et de 2 chargées des relations avec les hôpitaux.

Les médecins coordonnent les liens avec les hôpitaux, étudient les demandes de rêves, échangent avec le médecin référent de l'enfant et le bénévole qui a pris en charge le dossier.

Les 2 personnes chargées des relations avec les hôpitaux vont régulièrement à la rencontre des équipes pédiatriques dans toute la France afin d'échanger sur le fonctionnement de l'Association et faire un retour systématique sur les rêves des enfants qui nous ont été confiés.

Les principaux services visités sont les services d'hématologie, les CRCM (centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose), les services de néphrologie et dialyse, les services de gastro-entérologie.

Dans l'hôpital, la répartition des personnes rencontrées lors des déplacements est la suivante : 30 % d'infirmières ; 19 % d'éducateurs de jeunes enfants ou animateurs ; 17 % d'associations locales ; 11 % de médecins ; 7 % d'assistantes sociales ; 7 % d'enseignants ; 5 % de personnes travaillant à l'administration et à la direction de l'hôpital ; 4 % de psychologues.

2.3. Nos engagements vis-à-vis des équipes soignantes et des établissements hospitaliers

Les membres de l'Association Petits Princes, salariés comme bénévoles, s'engagent à respecter en toutes circonstances le secret médical et l'anonymat de l'enfant. Une convention de partenariat est établie avec chaque hôpital en ce sens et définit précisément les conditions d'intervention de l'Association dans l'établissement hospitalier.

Tous les rêves sont préparés et réalisés en fonction des traitements et hospitalisations de l'enfant, avec validation systématique des médecins référents de l'enfant.

2.4. Une collaboration entre les médecins de l'Association et les médecins référents de l'enfant

Les rêves se déroulent en présence d'un bénévole de l'Association, de l'enfant et sa famille en dehors de l'hôpital (en France le plus souvent, parfois à l'étranger) et durent habituellement de 1 à 3 jours. Il n'y a pas de soignant sur le rêve, ce qui implique que l'état de santé de l'enfant au moment du rêve doit être stable. Les parents et/ou l'enfant doivent également être autonomes pour les soins et pour administrer les traitements habituels.

Deux procédures médicales sont adressées au médecin référent de l'enfant : une première au moment de la création du dossier qui indique le service hospitalier où est suivi l'enfant, puis une autorisation médicale lorsque le rêve est clairement défini.

Il n'est pas rare que les médecins de l'Association soient directement contactés par les médecins référents de l'enfant pour :

- initier une première demande de rêve ;
- demander la mise en place d'un autre rêve (rechute, chirurgie programmée, inobservance des traitements, souffrance psychologique...) ;
- signaler un élément nouveau dans le parcours médical ;
- annuler et reporter un rêve.

2.5. Les projets hôpitaux financés par l'Association

Notre mission première est la réalisation des rêves. Cependant, depuis 3 ans, afin d'aider les hôpitaux de manière complémentaire, nous soutenons également des projets hôpitaux.

Les projets que nous finançons sont de nature collective, autour d'une thématique ludique, pédagogique, sportive, artistique, culturelle... Ils visent à améliorer les conditions d'hospitalisation des enfants et de leur famille. Ils émanent d'un service hospitalier avec lequel l'Association est déjà en lien dans le cadre des rêves. Ils peuvent être transversaux et concerner plusieurs services pédiatriques. Enfin, ils peuvent être soit ponctuels, soit se dérouler sur une année. À titre d'exemple, l'Association Petits Princes a financé en 2014 le projet « Rééducation sous le chapiteau » au centre médical et pédagogique de Varennes Jarcy situé en île-de-France. Quarante patients ont bénéficié d'une rééducation ludique à travers des ateliers mensuels d'activités circassiennes encadrés par des artistes professionnels. Les enfants ont produit un spectacle à la fin de l'année scolaire devant toutes les familles et les soignants après 3 semaines d'entraînement quotidien sous le chapiteau installé sur les pelouses du centre à cette occasion.

3. Conclusion

Chaque jour, un rêve d'enfant est réalisé par l'Association Petits Princes, fruit d'une étroite collaboration avec les équipes pédiatriques hospitalières.

En effet, la réalisation d'un rêve nécessite une validation systématique par les médecins référents afin que celui-ci se déroule dans les meilleures conditions possibles pour l'enfant et sa famille. De nombreuses équipes pédiatriques ont intégré notre mission dans une globalité de soins car le rêve n'est pas seulement un moment de distraction et de détente, il permet aussi aux enfants de leur redonner confiance et se projeter dans l'avenir. Le financement de projets émanant des services pédiatriques pour améliorer le quotidien des enfants à l'hôpital et faire de celui-ci un véritable lieu de vie, contribue également à renforcer les liens avec les équipes soignantes.

Accompagnement des enfants atteints de cancers : expérience de l'Association Sourire à la Vie

J.-C. Gentet^{a,b*}, C. Vallet^{a,c}, G. Michel^{b,c}, N. André^{a,b,c}, A. Verschuur^{a,b},
M.-N. Bonfanti^{a,b}, S. Faure^{a,b}, F. Sotteau^{a*}

^aAssociation Sourire à la Vie, Marseille, France

^bCentre de cancérologie pédiatrique, Hôpital des enfants de la Timone, 13385 Marseille cedex 5, France

^cUniversité Aix-Marseille, France

"Pour prendre
soin de la vie,
de l'enfance
et des rêves"



www.sourirealavie.fr

Sourire à la Vie est une association qui propose un accompagnement des enfants atteints de cancers en cours de traitement, en rémission et en soins palliatifs. Cette prise en charge est basée sur la durée et la régularité, afin de mettre en place un accompagnement global personnalisé tout au long du parcours thérapeutique et au-delà. Les interventions se font à l'hôpital, au sein du service d'onco-hématologie, au « Phare des Sourires » (maison de l'association située en bord de mer, Plage de l'Estaque à Marseille) sous forme de stages de 2 à 10 jours en pension complète, ou à l'occasion de voyages.

Les 3 objectifs principaux de Sourire à la Vie sont :

- De maintenir le patient ancré dans une vie d'enfant (jeux, apprentissages...) malgré les difficultés liées à la maladie et au traitement.
- De le préparer et l'accompagner dans sa traversée des épreuves de sa maladie, en transposant des outils issus du sport de haut niveau (préparation physique, imagerie mentale, nutrition, relaxation...). Ces outils servent de toile de fond aux actions menées tout au long de l'année.
- De lui offrir des moments extrêmement beaux afin de maintenir un équilibre avec les moments difficiles.

Ainsi l'enfant peut-il se projeter et s'investir dans la création d'un spectacle avec le parrain de l'association, l'artiste Grand Corps Malade, dans une traversée de la Méditerranée en catamaran, dans une expédition en chiens de traîneau dans le nord canadien, ou dans un grand voyage.

Ces activités sont accessibles à des enfants recevant des soins de support ou des chimiothérapies. Le partage, la solidarité, la communication et la dynamique du groupe sont favorables à l'intégration d'enfants de conditions médicales très variables. Au cours des 2 années 2013-2014, 189 enfants ont été suivis, dont environ une centaine étaient en cours de traitement, une soixantaine étaient en rémission, et une trentaine en soins palliatifs. Le détachement par convention de personnel médical et paramédical de l'équipe du centre de cancérologie permet une interaction étroite entre l'équipe associative et l'équipe médicale, et une préparation optimale et personnalisée des activités et des séjours.

Ce contexte médicalisé (médecin et infirmière) permet en effet à des malades en cours de chimiothérapie, voire en cours d'essai thérapeutique de phase 1 ou 2, de participer à des expéditions d'une dizaine de jours dans des conditions parfois difficiles. Des réunions bimensuelles réunissent l'association et des soignants afin de faire le point sur les patients nouveaux ou en cours de traitement, et de programmer leurs activités. Cette proximité entre les équipes médicale, soignante et associative permet également le développement de projets de recherche sur l'impact physique et psycho-social des interventions sur les enfants, projets qui sont élaborés par le département recherche de l'association. Un travail de thèse, principalement financé par la Fondation ARC et par l'ARS PACA, est actuellement en cours. Un espace sportif de pointe sera installé en 2015 dans le service, qui contribuera à l'amélioration et au développement des interventions centrées sur l'activité physique « au lit du malade », mises en place depuis un an.

*Correspondance :
jcgentet@ap-hm.fr ; frederic@sourirealavie.fr

Les principes de base de l'évaluation diagnostique

J. Cohen^{a,b,c*}, F. Dubos^d, P. Bossuyt^c, M. Chalumeau^{a,b}, C. Levy^e, A. Martinot^d

^aService de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

^bINSERM UMR1153, Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), équipe Épidémiologie Périnatale, Obstétricale et Pédiatrique (ÉPOPé), Université Paris Descartes, Paris, France

^cDepartment of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, University of Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas

^dUrgences Pédiatriques et Maladies Infectieuses, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille, Université de Lille, Lille, France

^eAssociation Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France

La démarche diagnostique vise à déterminer l'affection dont souffre le patient afin d'optimiser sa prise en charge thérapeutique. Cette démarche est le plus souvent probabiliste : le médecin recueille les informations qui lui permettront d'estimer la probabilité que son patient soit atteint d'une certaine affection. Cette estimation intègre la prévalence de la maladie dans la population dont est issu le patient, les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique et éventuellement les résultats d'examen complémentaires. Les cliniciens doivent donc connaître les performances des tests diagnostiques cliniques et paracliniques qui sont à leur disposition. Pour cela, ils se basent sur leur expérience personnelle, les recommandations de pratique et la lecture d'études sur les performances diagnostiques des tests [1]. Dans une étude diagnostique, un test est évalué en comparaison au test qui est jugé comme étant le meilleur pour déterminer la présence ou l'absence de la maladie : le test de référence. Nous présentons et discutons ici les indices de performances diagnostiques les plus fréquemment utilisés.

1. Sensibilité et spécificité

La sensibilité est la fréquence des tests positifs chez les malades et la spécificité celle des tests négatifs chez les non-malades. Ainsi, la sensibilité correspond à la capacité d'un test diagnostique à correctement identifier les malades et la spécificité à correctement identifier les non-malades. Une sensibilité élevée est souhaitée lorsqu'un retard diagnostique risquerait de conduire à des complications. Une spécificité élevée est requise lorsque les résultats faux-positifs conduiraient à d'autres explorations plus invasives ou à un traitement comportant des risques.

La sensibilité et la spécificité sont utiles lors d'une réflexion à grande échelle sur la décision d'utiliser ou pas un test. Par

exemple, lors de l'élaboration de recommandations de pratique clinique, on va se demander « sur 100 enfants ayant une méningite bactérienne, combien va-t-on pouvoir en identifier avec un dosage de CRP ? ». À l'inverse, la pertinence de la sensibilité et de la spécificité est relativement faible en pratique clinique quotidienne. Ce qui intéresse le clinicien dans sa prise de décision individuelle est la probabilité de la maladie chez un patient donné et une fois le résultat du test connu. La question est alors « quelle est la probabilité que cet enfant que je vois en ce moment ait une méningite bactérienne sachant qu'il a une CRP à 58 mg/L ? ». Ce sont les valeurs prédictives du test qui vont apporter une réponse.

2. Valeurs prédictives

Avant d'utiliser un test diagnostique, le clinicien part d'une suspicion clinique, c'est-à-dire d'une probabilité que la maladie soit présente chez son patient : c'est la probabilité dite « pré-test ». Avant que le médecin n'ait examiné le patient, la probabilité pré-test est égale à la prévalence de la maladie dans la population dont est issu le patient. Une fois le test réalisé, le clinicien réévalue cette probabilité en fonction du résultat du test : c'est la probabilité dite « post-test ». La valeur prédictive positive (VPP) correspond en moyenne à la probabilité post-test qu'un enfant soit atteint de l'affection cible si le test est positif. La valeur prédictive négative (VPN) correspond en moyenne à la probabilité post-test qu'un enfant ne soit pas atteint de l'affection cible si le test est négatif. Dans ce cadre, un test diagnostique est informatif s'il fait passer la probabilité pré-test d'une zone d'incertitude décisionnelle à une zone où la probabilité post-test est suffisamment élevée pour décider de traiter (VPP élevée), ou suffisamment basse pour décider ne pas traiter et ne pas réaliser d'autres examens (VPN élevée) [2]. Les seuils de probabilité définissant ces zones décisionnelles varient d'une situation clinique à l'autre, voire d'un contexte de soins à l'autre.

*Correspondance :
jeremie.cohen@inserm.fr

Les valeurs prédictives dépendent de la sensibilité et de la spécificité du test et de la prévalence de la maladie. Une prévalence élevée augmente mécaniquement la VPP et diminue la VPN, et inversement. Par exemple, la VPP d'un test ayant une sensibilité et une spécificité de 90 % passera de 50 % à 90 % si la prévalence de la maladie passe de 10 % à 50 %. Si on veut baser ses décisions sur des valeurs prédictives publiées, il faut connaître la prévalence de la maladie au sein de la population qui a reçu le test diagnostique dans l'étude et la comparer à celle estimée dans la population que l'on prend en charge. À cause de cette dépendance à la prévalence de la maladie, certains experts recommandent de ne pas se baser sur les valeurs prédictives d'un test pour décider ou non d'utiliser le test en pratique, mais plutôt sur les rapports de vraisemblance.

3. Rapports de vraisemblance

Les rapports de vraisemblance mesurent l'apport diagnostique d'un résultat positif ou négatif d'un test, tout en étant théoriquement indépendants de la prévalence. Le rapport de vraisemblance positif (RVP ; habituellement > 1) décrit le rapport entre la probabilité post-test et la probabilité pré-test en cas de test positif. Le rapport de vraisemblance négatif (RVN ; habituellement entre 0 et 1) décrit le rapport entre la probabilité post-test et la probabilité pré-test en cas de test négatif. Les rapports de vraisemblance n'expriment pas directement un rapport de probabilités mais un rapport de la cote post-test (soit $VPP/[1-VPP]$ pour un test positif et $[1 - VPN]/VPN$ pour un test négatif) et de la cote pré-test (soit $prévalence/[1 - prévalence]$). La connaissance de la probabilité pré-test et des rapports de vraisemblance permet de calculer la probabilité post-test grâce au théorème de Bayes et au nomogramme de Fagan [2, 3].

Contrairement à ce qui est habituellement enseigné, les rapports de vraisemblance d'un test peuvent varier d'une étude à l'autre. En effet, comme nous le verrons dans la 2^e partie de cette table ronde, de nombreux facteurs sont susceptibles de faire varier la sensibilité et la spécificité d'un test. Or les rapports de vraisemblance peuvent s'écrire mathématiquement comme des fonctions de la sensibilité et de la spécificité ($RVP = sensibilité/[1 - spécificité]$ et $RVN = [1 - sensibilité]/spécificité$). Ainsi, des rapports de vraisemblance publiés dans une étude ne seront pas forcément applicables dans un autre contexte de soins.

4. Aire sous la courbe ROC

Nous avons jusqu'à maintenant considéré la situation de tests diagnostiques binaires (résultat positif ou négatif), mais lorsque le résultat d'un test diagnostique est une variable

continue (dosages biologiques), il existe une sensibilité, une spécificité, des valeurs prédictives et des rapports de vraisemblance pour chaque seuil de positivité potentiel du test. Plus le seuil de positivité est bas, plus le test sera sensible et moins il sera spécifique, et inversement. Cela est représenté par une courbe ROC (*Receiver Operating Characteristics*). Les performances globales du test peuvent être résumées par l'aire sous la courbe ROC (entre 0 et 1).

L'aire sous la courbe ROC permet de comparer la valeur discriminante globale (pour tous les seuils possibles) des tests diagnostiques entre eux mais elle n'a pas de traduction clinique directe. On est donc souvent amené à calculer la sensibilité et la spécificité du test à un seuil donné, ce qui nous ramène à la situation d'un test binaire. Une autre mesure de la valeur discriminante globale est l'*odds ratio* diagnostique (cf 4^e partie de cette table ronde).

5. Pour la pratique

Les tests diagnostiques ne permettent que très rarement d'éliminer ou d'affirmer un diagnostic mais ils rendent plus ou moins probable une hypothèse diagnostique. Les examens paracliniques n'ont de valeur que s'ils sont intégrés à l'analyse clinique. Il n'existe pas de critères simples pour choisir quels tests diagnostiques utiliser en pratique clinique. Nous proposons deux éléments qui semblent pouvoir y aider :

- Encourager les cliniciens à mener une réflexion (locale, nationale et/ou internationale) visant à expliciter le taux de faux-négatifs et de faux-positifs qui sont cliniquement acceptables (définition de cibles de sensibilité et de spécificité) ou les seuils de probabilités décisionnelles qui leur semblent les plus pertinents (cibles de valeurs prédictives et de rapports de vraisemblance).
- Favoriser la pratique de la lecture critique d'études diagnostiques afin que les cliniciens puissent confronter les performances diagnostiques publiées à leurs attentes, tout en prenant en compte les potentielles sources de biais et de variations inhérentes à ce type d'études (cf 2^e et 3^e parties de cette table ronde).

Références

- [1] Whiting P, Martin RM, Ben-Shlomo Y, et al. How to apply the results of a research paper on diagnosis to your patient. *JRSM Short Rep* 2013;4:7.
- [2] Martinot A, Aurel M, Dubos F. Evaluation des performances des tests de diagnostic rapide. *Arch Pediatr* 2007;14:524-6.
- [3] Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ* 2004;329:168-9.

Biais et facteurs de variation dans les études diagnostiques

J. Cohen^{a,b,c,*}, P. Bossuyt^c, R. Cohen^d, M. Chalumeau^{a,b}, A. Martinot^e, E. Launay^{b,f}.

^aService de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

^bINSERM UMR1153, Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), équipe Épidémiologie Périnatale, Obstétricale et Pédiatrique (ÉPOPÉ), Université Paris Descartes, Paris, France

^cDepartment of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, University of Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas

^dAssociation Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France

^eUrgences Pédiatriques et Maladies Infectieuses, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille, Université de Lille, Lille, France

^fClinique médicale pédiatrique, Hôpital de la Mère et de l'Enfant, CHU de Nantes, Nantes, France

Il est classiquement enseigné que la sensibilité, la spécificité et les rapports de vraisemblance d'un test diagnostique sont des valeurs fixes contrairement aux valeurs prédictives qui sont influencées par la prévalence de la maladie. Cependant, il a été démontré de manière empirique que la sensibilité, la spécificité et les rapports de vraisemblance d'un même test pouvaient varier d'une étude à l'autre en raison de biais et de facteurs de variation.

Les biais produisent des estimations de performances diagnostiques qui diffèrent de leurs vraies valeurs (mettant en cause la validité interne de l'étude) tandis que les facteurs de variation produisent des estimations qui ne seront pas applicables dans un autre contexte clinique (mettant en cause la validité externe des résultats). Nous présentons ici différents biais et facteurs de variations potentiellement présents dans les études diagnostiques.

1. Principaux biais et facteurs de variation

1.1. Sélection des participants

Le profil de patients inclus dans une étude et leur positionnement le long du spectre clinique de la maladie (durée d'évolution, localisation, gravité...) influencent les performances d'un test diagnostique. La sensibilité d'un test augmente habituellement avec la gravité de la maladie. Il a aussi été montré que la

sensibilité augmentait avec la prévalence de la maladie mais il s'agit d'un mécanisme indirect : plus la prévalence est élevée, plus les cas graves sont fréquents, ce qui surévalue la sensibilité du test.

La méthodologie utilisée pour étudier le test peut fortement modifier l'estimation de ses indices de performances. Les études cas-témoins conduisent à des résultats biaisés car les cas sont habituellement recrutés parmi les sujets ayant les formes les plus graves de la maladie. De plus, si les témoins sont des sujets sains, aucun diagnostic différentiel ne risque d'entraîner des résultats faux-positifs et cela va conduire à surévaluer la spécificité.

Une étude du groupe ACTIV a évalué les performances du test de diagnostic rapide pour le streptocoque du groupe A en fonction du score de Mclsaac chez 785 enfants avec angine, les patients avec un score de Mclsaac élevé ayant une symptomatologie plus bruyante. La sensibilité du test rapide passait de 75 % en cas de score de Mclsaac ≤ 2 à 90 % en cas de score ≥ 4 .

1.2. Effets de seuil

Pour les tests fournissant un résultat quantitatif continu (dosages biologiques), la sensibilité et la spécificité du test varient en fonction du seuil définissant les résultats positifs (cf 1^{re} partie de cette table ronde). Il s'agit d'un important facteur de variation de performances entre études. L'estimation des performances du test peut aussi être biaisée si le seuil de positivité choisi est celui qui maximise le couple sensibilité-spécificité sur la courbe ROC (approche dite *data driven*).

Une étude de simulation a montré que la sélection du seuil de positivité maximisant le couple sensibilité-spécificité entraînait une surestimation de sensibilité et de spécificité allant jusqu'à + 6 % (valeurs estimées à 90 % au lieu de 84 %). Ce biais était d'autant plus important que les effectifs de l'étude étaient faibles.

*Correspondance :
jeremie.cohen@inserm.fr

1.3. Biais d'attente du lecteur

Pour les tests ayant une part d'interprétation subjective (examens d'imagerie), le résultat du test dépendra souvent des attentes de la personne lisant le test. Un médecin exerçant dans un centre de référence hospitalier s'attendra à une prévalence élevée de la maladie, alors qu'un médecin réalisant du dépistage en ville s'attendra à une prévalence faible. Si le lecteur du test sait que la prévalence est élevée, il s'attendra à ce que de nombreux résultats du test soient positifs. Cela aura tendance à surévaluer la sensibilité du test aux dépens de sa spécificité. Plus généralement, il est capital quand on lit une étude diagnostique de connaître les informations dont disposaient les personnes interprétant le test et si des procédures d'aveugles avaient été employées.

Ce biais a été démontré dans une étude dans laquelle 6 radiologues ont lu 80 artériographies réalisées chez des sujets suspects d'embolie pulmonaire. Les clichés avaient été répartis en deux groupes tout en fixant artificiellement la prévalence d'embolie pulmonaire à 60 % dans le groupe A et à 20 % dans le groupe B. Après tirage au sort, les radiologues ont lu les clichés du groupe A puis du groupe B, ou inversement, afin que chaque radiologue lise toutes les images. La sensibilité de l'artériographie était plus élevée lorsque la prévalence d'embolie pulmonaire était plus élevée (75 % contre 60 %).

1.4. Biais de classement

Ce biais est potentiellement présent si la lecture du test se fait en connaissance du résultat du test de référence, ou inversement. Pour éviter ce biais, la lecture du résultat du test doit être faite à l'aveugle du résultat du test de référence, et inversement.

Une étude méta-épidémiologique combinant les données de 218 études diagnostiques a montré que les performances d'un test étaient en moyenne plus élevées lorsque l'interprétation du test de référence se faisait en connaissance du résultat du test évalué.

1.5. Biais de vérification

Un biais de vérification partielle survient lorsque les patients ne sont pas tous soumis au test de référence, par exemple parce que le test de référence est invasif, ou coûteux, ou que l'investigateur considère que les faux-positifs du test étudié sont impossibles. Un biais de vérification différentielle survient lorsque les patients ne sont pas tous soumis au même test de référence. Pour éviter ces biais, tous les patients inclus dans l'étude doivent être soumis au même test de référence.

Dans une étude portant sur 561 enfants Nord Américains avec angine, un prélèvement de gorge était envoyé au laboratoire pour une mise en culture uniquement chez les patients ayant un test de diagnostic rapide négatif. Dans ce contexte, la spécificité était surévaluée et fixée artificiellement à 100 %.

1.6. Variabilité entre différents centres

Tout comme l'efficacité d'un traitement peut varier d'un centre à l'autre dans un essai thérapeutique multicentrique, les perfor-

mances d'un même test diagnostique peuvent varier en fonction de l'investigateur interprétant le test, ou entre les différents centres où est déployé le test. Il est notamment attendu que les investigateurs les plus expérimentés obtiennent de meilleures performances diagnostiques.

Dans une étude du groupe ACTIV portant sur 1 776 enfants recrutés par 17 pédiatres de ville, la sensibilité du test rapide pour le streptocoque du groupe A variait de 56 % à 96 % en fonction de l'investigateur ayant réalisé le test. Les analyses multivariées ont montré que les médecins ayant une activité clinique hospitalière en plus de leur activité clinique au cabinet obtenaient une sensibilité plus élevée.

2. Pour la pratique

La présence de biais et de facteurs de variation dans les études évaluant les performances de tests diagnostiques est inhérente à leur nature observationnelle. Il est plus important de tenter d'évaluer les risques de biais, leur sens et leur force et donc leur impact potentiel sur la prise de décision que d'avoir un jugement binaire sur la présence ou l'absence de biais. La compréhension des biais et facteurs de variation est indispensable à une approche structurée de la lecture critique des études diagnostiques (cf 3^e partie de cette table ronde).

Références

- [1] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies. *J Clin Epidemiol* 2013;66:1093-104.
- [2] Leeflang MM, Bossuyt PM, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol* 2009;62:5-12.
- [3] Rutjes AW, Reitsma JB, Vandenberghe JP, et al. Case-control and two-gate designs in diagnostic accuracy studies. *Clin Chem* 2005;51:1335-41.
- [4] Cohen JF, Chalumeau M, Levy C, et al. Spectrum and inoculum size effect of a rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *PLoS One* 2012;7:e39085.
- [5] Leeflang MM, Moons KG, Reitsma JB, et al. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude, and solutions. *Clin Chem* 2008;54:729-37.
- [6] Egglin TK, Feinstein AR. Context bias. A problem in diagnostic radiology. *JAMA* 1996;276:1752-5.
- [7] Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999;282:1061-6.
- [8] Hall MC, Kieke B, Gonzales R, et al. Spectrum bias of a rapid antigen detection test for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Pediatrics* 2004;114:182-6.
- [9] Cohen JF, Chalumeau M, Levy C, et al. Effect of clinical spectrum, inoculum size and physician characteristics on sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:787-93.

Comment utiliser la grille STARD et l'outil QUADAS-2 ?

J. Cohen^{a,b,c,*}, P. Bossuyt^c, C. Levy^d, M. Chalumeau^{a,b}, A. Martinot^e, E. Launay^{b,f}

^aService de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

^bINSERM UMR1153, Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), équipe Épidémiologie Périnatale, Obstétricale et Pédiatrique (ÉPOPé), Université Paris Descartes, Paris, France

^cDepartment of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, University of Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas

^dAssociation Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne (ACTIV), Saint-Maur-des-Fossés, France

^eUrgences Pédiatriques et Maladies Infectieuses, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille, Université de Lille, Lille, France

^fClinique médicale pédiatrique, Hôpital de la Mère et de l'Enfant, CHU de Nantes, Nantes, France

Nous avons vu dans la deuxième partie de cette table ronde que les performances diagnostiques d'un test peuvent varier d'une étude à l'autre en raison de différents biais et facteurs de variation. Il est donc crucial pour les cliniciens de pouvoir évaluer le risque de biais et l'applicabilité des résultats d'une étude à leurs patients. C'est pour répondre à ce besoin que l'outil QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) et la grille STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic accuracy studies*) ont été développés [1, 2]. Nous allons ici décrire ces deux outils et la manière dont ils doivent être utilisés en pratique.

1. QUADAS-2

QUADAS-2 est un outil d'évaluation de la validité interne (biais) et externe (applicabilité) des études diagnostiques [2]. L'outil QUADAS-2 est recommandé par la collaboration Cochrane et de nombreuses revues médicales pour la réalisation de revues systématiques, mais peut également être utilisé par tout clinicien pour réaliser la lecture critique d'une étude diagnostique. La grille QUADAS-2 est constituée de 4 domaines : patients, test évalué, test de référence et flux des patients. Pour chaque domaine, l'utilisateur est invité à répondre à des questions qui sont directement liées aux sources de biais et de variations potentiellement présentes dans les études diagnostiques (cf 2^e partie de cette table ronde). L'utilisateur est ensuite amené à formuler un jugement global sur le risque de biais et l'applicabilité des résultats de l'étude pour chaque domaine. Une des difficultés de QUADAS-2 réside dans le caractère subjectif de ces jugements. Il n'existe pas à ce jour de traduction française de l'outil QUADAS-2.

*Correspondance :
jeremie.cohen@inserm.fr

2. Comment utiliser QUADAS-2 : un exemple pratique

Dans un service d'urgences pédiatriques, l'équipe médicale se pose la question de l'intérêt de la procalcitonine pour le diagnostic de méningite bactérienne. Un des membres de l'équipe s'intéresse à une étude évaluant différents marqueurs biologiques sanguins dans le diagnostic de méningite bactérienne chez l'enfant [3]. Nous allons utiliser QUADAS-2 pour réaliser une lecture critique de cette étude en nous focalisant ici sur le domaine relatif à la sélection des patients.

2.1. Question 1

S'agit-il d'une série de patients consécutifs ou choisis au hasard ?
Oui, la publication précise qu'il s'agit d'une série consécutive. Dans une étude diagnostique, les patients doivent idéalement être inclus de manière consécutive ou aléatoire pour maintenir la représentativité de la population d'étude par rapport à la population cible.

2.2. Question 2

Le schéma cas-témoins a-t-il été évité ?
Oui, la publication précise qu'il s'agit d'une cohorte rétrospective. Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie de cette table ronde, les performances diagnostiques d'un test sont habituellement surévaluées dans les études cas-témoins.

2.3. Question 3

L'étude a-t-elle évité les exclusions inappropriées ?
Oui, la publication précise des critères d'exclusion et ils semblent appropriés. Si les patients ayant des signes très évocateurs de

méningite bactérienne avaient été exclus (par exemple sepsis ou syndrome méningé fébrile avec purpura), les performances diagnostiques de la procalcitonine auraient probablement été sous-estimées.

2.4. Jugement global

D'après les réponses aux questions précédentes, on peut conclure que le risque de biais lié à la sélection des patients dans l'étude est faible, mais que le risque que les résultats de cette étude ne soient pas applicables à notre population est élevé. Dans cette étude la prévalence des méningites bactériennes était de 13 % (21/167) mais il est probable que cela ne corresponde pas à la prévalence qui serait observée aujourd'hui aux urgences pédiatriques. En effet, cette étude concerne des patients hospitalisés dans un hôpital universitaire parisien. Il est probable que cette population ait un profil différent de celui de notre population d'intérêt. De plus, les données sont relativement anciennes (1995-2004) et l'épidémiologie des méningites bactériennes a pu changer depuis cette période, notamment suite à l'introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué. Enfin, les comportements de recours aux soins ont pu évoluer dans le temps et cela pourrait avoir un impact sur l'évaluation des marqueurs de l'inflammation car la durée de la fièvre avant la réalisation du dosage influence le résultat de ces tests.

3. STARD

L'évaluation de la validité interne et externe d'une étude diagnostique nécessite de pouvoir retrouver dans la publication certains éléments précis concernant la méthodologie et les résultats de l'étude. Or deux études publiées dans le JAMA dans les années 1990 ont montré que ces éléments étaient peu rapportés, y compris dans les revues à haut facteur d'impact [4, 5]. C'est pour répondre à cette insuffisance qu'un groupe d'experts internationaux a développé STARD. La *checklist* STARD est une aide à la rédaction de publications diagnostiques complètes et informatives. Elle est aux études diagnostiques ce que CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) est aux essais randomisés. Elle liste les 25 items qui devraient apparaître dans toute publication diagnostique afin de permettre aux lecteurs d'évaluer le risque de biais et l'applicabilité des résultats de l'étude à leurs patients. L'utilisation de STARD est recommandée par plus de 200 journaux de langue anglaise à comité de lecture. Depuis la publication de la *checklist*, le nombre moyen d'items STARD présents dans les articles diagnostiques a augmenté de manière significative, passant de 11,9 en 2000 à 15,3 en 2012 [6]. Une traduction française est disponible [7].

4. Comment utiliser STARD ?

Pour les chercheurs en phase de rédaction d'une étude diagnostique, utiliser STARD revient à suivre la *checklist* et à vérifier que tous les items de la *checklist* sont présents dans le rapport d'étude. La *checklist* est structurée en 4 sections selon le schéma

classique IMRaD (introduction, méthodes, résultats, discussion), avec des sous-sections. Chaque item correspond à des informations cruciales telles que les critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans l'étude, le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, la description détaillée du test évalué et du test de référence, les seuils de définition des catégories de résultats pour le test évalué et le test de référence, l'utilisation de procédures d'aveugle lors de l'interprétation des résultats des différents tests, les méthodes statistiques utilisées, les caractéristiques des patients inclus et un tableau de contingence résumant les résultats de l'étude. Le groupe STARD recommande également l'utilisation d'un diagramme de flux des patients dans l'étude. STARD peut également être utilisé par les éditeurs et les relecteurs d'études diagnostiques afin de vérifier que les manuscrits sont suffisamment informatifs pour être publiés.

5. Conclusion

Pour savoir quel test diagnostique utiliser en pratique il faut se baser sur son expérience clinique et celle de ses pairs, développer un esprit critique qui nécessite la compréhension d'éléments le plus souvent simples et intuitifs, parfois plus complexes (cf 1^{re} et 2^e parties de cette table ronde), puis de s'approprier un outil d'aide à la mise en œuvre de cet esprit critique (QUADAS-2). Les auteurs d'articles sur des tests diagnostiques doivent s'imposer l'usage de la grille STARD. La *checklist* STARD peut être aussi utile dans les différentes phases de la réalisation d'une étude diagnostique (planification, analyse des données et interprétation des résultats) car elle permet de développer un esprit critique et d'anticiper les potentielles sources de biais et de variation inhérentes à ce type d'étude. De même que le résultat d'un test diagnostique doit être interprété dans son contexte clinique, les résultats d'une étude diagnostique doivent être interprétés dans leur contexte méthodologique.

Références

- [1] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003;138:W1-12.
- [2] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36.
- [3] Dubos F, Moulin F, Gajdos V, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 2006;149:72-6.
- [4] Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995;274:645-51.
- [5] Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999;282:1061-6.
- [6] Korevaar DA, Wang J, van Enst WA, et al. Reporting diagnostic accuracy studies: some improvements after 10 Years of STARD. *Radiology* 2015;274:781-9.
- [7] Kassai B, Bacchetta J. Comment lire un article rapportant l'évaluation d'un test diagnostique ? *Médecine* 2008;4:80-82.

Comprendre la différence entre association et discrimination : exemples en néonatalogie

A. Mitha^{a,b,*}, A. Martinot^{c,d}, P. Truffert^{b,d}

^aSAMU Régional de Lille, SMUR Pédiatrique, Centre Hospitalier de Lille, France

^bService de Médecine Néonatale, Hôpital Jeanne de Flandre, Centre Hospitalier de Lille, France

^cUrgences pédiatriques et maladies infectieuses, Hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille, France

^dEA 2694 Santé Publique : épidémiologie et qualité des soins, Université de Lille 2, Lille, France

Peu de tests diagnostiques ont été évalués chez le nouveau-né. De nombreux examens complémentaires ou éléments cliniques sont utilisés dans l'optique de recherche étiologique ou pronostique. Il est de pratique courante d'utiliser des mesures d'associations, odds ratio (OR), pour évaluer la capacité d'un facteur à augmenter le risque de survenue d'une maladie chez des sujets sains (facteurs de risque) ou d'une évolution défavorable chez des patients malades (facteurs pronostiques). Cependant, une force d'association relativement élevée (exemple OR = 4) ne préjuge pas des taux de faux positifs ou de faux négatifs, c'est-à-dire d'un classement approprié des malades et des sujets sains [1,2]. Il est nécessaire de distinguer cette approche de recherche d'association ou de classement diagnostique ou prédictif. Ce point mérite d'être connu car nos pratiques sont souvent basées sur des OR, qui ne sont pas toujours appropriés pour classer ou prédire un risque individuel. Nous présentons ici les limites de l'OR dans la discrimination à travers deux exemples pratiques en néonatalogie.

1. L'odds ratio (OR)

Une manière de mesurer une association entre la présence d'un facteur de risque et la survenue d'une maladie consiste à comparer la fréquence d'exposition au facteur de risque parmi un groupe de malades et parmi un groupe de sujets non-malades (risque relatif) [3]. Si la survenue de la maladie est liée à l'exposition, on doit observer une fréquence d'exposition plus élevée chez les malades que chez les sujets sains. L'OR, encore appelé rapport de cotes, est une mesure de l'association entre l'exposition et la maladie [3]. L'OR est le rapport de la cote d'exposition chez les malades sur la cote d'exposition chez les sujets non-malades. Lorsque l'OR est supérieur à 1 (borne inférieure de l'intervalle de confiance 95 % > 1) cela signifie que la fréquence d'exposition est statistiquement supérieure chez les malades que chez les sujets sains. Il y a donc une association entre l'exposition au facteur étudié et la survenue de la maladie.

2. Association versus classification

2.1. Prédiction d'une scolarisation normale à 8 ans

Dans une étude issue de la cohorte Épipage 1 [4], l'échelle de développement psychomoteur (Brunet-Lézine [5]), réalisée à 2 ans d'âge corrigé chez des grands prématurés indemnes de séquelles a été étudiée dans l'objectif d'évaluer la scolarisation normale à l'âge de 8 ans (Tableau 1). Le test était considéré comme positif si le quotient de développement (QD) était inférieur ou égal à - 2 DS.

La cote d'exposition chez les sujets scolarisés avec aide (malades) est égale à 21/51. La cote d'exposition chez les sujets ayant une scolarisation normale (sujets sains) est égale à 17/155. L'OR est le rapport de la cote d'exposition chez les malades (21/51) sur la cote d'exposition chez les sujets sains (17/155) soit OR = 3,75. Ainsi, les grands prématurés ayant un QD ≤ - 2DS à 2 ans d'âge corrigé avaient un risque accru d'avoir besoin d'une aide scolaire à l'âge de 8 ans.

La sensibilité (fréquence des tests positifs chez les malades) [6] est de 21/72 soit 29 % ce qui représente un taux de faux négatifs de 71 %. La spécificité [6] (fréquence des tests négatifs chez les non-malades) est de 155/172 soit 90 % ce qui représente un taux de faux positifs de 10 %. Donc on rate 71 % des difficultés scolaires avec le quotient de développement à 2 ans et on inquiète 10 % des parents inutilement.

2.2. Discrimination des facteurs de risque de petit poids pour l'âge gestationnel

Dans une étude suédoise incluant 731 989 nouveau-nés, la capacité discriminatoire de facteurs de risque de petit poids pour l'âge gestationnel a été étudiée [7]. Les principaux facteurs de risque retrouvés étaient ceux utilisés en médecine préventive : le tabac (OR = 2,6), l'hypertension artérielle (OR = 4,0) et le fait d'avoir déjà eu un enfant de petit poids pour l'âge gestationnel (OR = 5,5). Ces facteurs de risque pris séparément avaient une faible capacité discriminatoire avec une aire sous la courbe ROC [6] d'environ 0,5. Cette capacité discriminatoire équivaut au hasard d'une pièce de monnaie jetée en l'air. Lorsqu'ils

*Correspondance :
ayoub.mitha@chru-lille.fr

Tableau 1

Scolarisation à l'âge de 8 ans selon les résultats du QD (Brunet-Lézine) réalisé à 2 ans d'âge corrigé chez des grands prématurés indemnes de séquelles

	Scolarisation avec aide à 8 ans (Malades)	Scolarisation normale à 8 ans (Sujet sains)
QD \leq -2DS (Test positif)	21 (Vrai positif)	17 (Faux positif)
QD $>$ -2DS (Test négatif)	51 (Faux négatif)	155 (Vrai négatif)

étaient associés dans un même modèle de prédiction, l'aire sous la courbe ROC était de 0,6. Bien qu'en moyenne, les mères hypertendues avaient un excès de risque d'avoir un nouveau-né de petit poids pour l'âge gestationnel (exprimé par un OR de 4,0), de nombreuses autres mères hypertendues avaient des nouveau-nés sans petit poids de naissance (faux positif), et de nombreux nouveau-nés de petit poids pour l'âge gestationnel étaient issus de mères non hypertendues (faux négatif). Cela ne veut pas dire que l'hypertension artérielle durant la grossesse n'est pas sans importance dans la compréhension de l'origine du petit poids pour l'âge gestationnel, mais que nous devons déterminer parmi les mères hypertendues celles qui sont le plus à risque de donner naissance à un nouveau-né de petit poids pour l'âge gestationnel.

3. Limites de l'OR

Dans la pratique, il existe une tacite mais fausse croyance que la capacité discriminatoire d'un facteur de risque est élevée lorsque son association avec un événement est forte, par exemple avec un OR à 4, comme dans le cas de l'hypertension maternelle. En réalité, cette faible capacité discriminatoire souligne notre manque de connaissance sur les déterminants du petit poids pour l'âge gestationnel et suggère l'importante hétérogénéité individuelle. Ce point mérite d'être connu pour aborder la recherche future et concevoir des recommandations d'élaboration des politiques de manière plus éclairée. La décision de débiter une intervention doit prendre en compte la possibilité d'effets secondaires (physique ou émotionnel) chez les faux positifs. L'utilisation à des fins diagnostiques de facteurs de risque avec une faible capacité de classement risque d'entraîner des problèmes d'efficacité, de surmédicalisation, et de stigmatisation.

4. Pour la pratique

Pour qu'un facteur de risque soit utilisé comme outil de diagnostic ou prédictif, les mesures d'associations (OR) doivent être à des niveaux élevés, rarement vues dans les études épidémiologiques néonatales. La prudence est requise dans l'interprétation traditionnelle des facteurs de risque en épidémiologie néonatale lorsqu'ils sont interprétés dans un objectif de classement diagnostique ou prédictif.

Références

- [1] Pepe MS, Janes H, Longton G, et al. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159:882-90.
- [2] Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ* 1999;319:1562-5.
- [3] Bouyer J, Hémon D, Derriennic F et al. *Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. Paris : Tec & Doc Lavoisier 1995.
- [4] Charkaluk ML, Truffert P, Marchand-Martin L, et al. Very preterm children free of disability or delay at age 2: predictors of schooling at age 8: a population-based longitudinal study. *Early Hum Dev* 2011;87:297-302.
- [5] Josse D. *Brunet-Lezine révisé : Échelle de développement psychomoteur de la première enfance*. Paris, France : Établissements d'applications psychotechniques ; 1997.
- [6] Cohen J, Bossuyt P, Chalumeau M, et al. Les principes de base de l'évaluation diagnostique. *Arch Pediatr* (à paraître).
- [7] Juárez SP, Wagner P, Merlo J. Applying measures of discriminatory accuracy to revisit traditional risk factors for being small for gestational age in Sweden: a national cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4:e005388.

Les éruptions toxidermiques

L. Martin

Service de Dermatologie, CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, France

Le diagnostic étiologique d'une éruption aiguë est un exercice dermatologique raisonné, parfois complexe, chez l'adulte comme chez l'enfant. Les causes d'éruption aiguë sont en effet variées, et quelquefois associées : infectieuses, inflammatoires, génétiquement déterminées, néoplasiques etc... et ne se résument pas (même si cela peut être tentant...) à des toxidermies définies comme des éruptions attribuables à une prise médicamenteuse, habituellement administrée par voie générale.

Pour raisonner correctement devant une éruption aiguë en pédiatrie il faut :

- Garder à l'esprit que toutes les éruptions cutanées ou cutanéomuqueuses aiguës ne sont pas médicamenteuses.
- Savoir qu'un médicament n'est pas responsable de n'importe quel type d'éruption sur la peau dans n'importe quel délai : le mécanisme physiopathologique et le délai d'imputabilité intrinsèque du médicament responsable diffèrent pour chaque type de toxidermie (cf. *infra*) : ce sont des maladies différentes...
- Bannir le terme d'« allergie cutanée » (beaucoup trop imprécis) et raisonner en termes de lésions élémentaires permettant de placer l'éruption du jeune patient dans un cadre nosologique syndromique précis.

Discuter la nature toxidermique d'une éruption aiguë impose donc de bien (re)connaître les différentes présentations cliniques de toxidermies, au moins les plus fréquentes et les plus graves. Celles-ci sont au nombre de 5.

- L'urticaire aiguë (avec ou sans angio-œdème), entrant dans le cadre d'une hypersensibilité immédiate, est la seule toxidermie médiée par des IgE spécifiques. Elle survient dans un délai de l'ordre de quelques minutes (parfois moins) après le contact avec le médicament responsable. L'éruption est faite de maculo-papules dermiques, érythémateuses, mobiles et fugaces, avec un éventuel œdème sous-muqueux ORL et une hypotension qui font la sévérité de cette toxidermie. L'état général est conservé. Il n'existe habituellement pas de fièvre. Attention : une prise médicamenteuse n'est pas la seule cause d'urticaire aiguë...

Toutes les autres toxidermies sont des manifestations d'hypersensibilité retardée.

- L'exanthème maculo-papuleux (EMP) est défini par un érythème volontiers confluent sur la partie haute du tronc et

la racine des membres. Il n'existe pas d'atteinte muqueuse et la fièvre ne dépasse pas 38,5 °C. Le délai d'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'un EMP est de 5 à 15 jours. Mais il existe là encore de nombreux cas d'EMP non médicamenteux.

- La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est une éruption aiguë caractérisée par un érythème intense surmonté de pustules non folliculaires superficielles et amicrobiennes. L'éruption peut être limitée aux grands plis, mais elle est parfois diffuse à l'ensemble du tégument, voire aux muqueuses accessibles à l'examen dermatologique. Le patient est très fébrile (39-40 °C), et son état général est parfois altéré. Le délai d'imputabilité médicamenteuse est dans la grande majorité des cas compris entre 1 et 4 jours. Il peut être plus long pour certaines classes médicamenteuses comme les cardiotropes, mais cette situation est très rare en pédiatrie. La très grande majorité des cas de PEAG est d'origine médicamenteuse.
- Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou DRESS pour *Drug Rash with hyperEosinophilia and Systemic Symptoms*) est une toxidermie sévère systémique. L'éruption cutanée est habituellement un exanthème intense, mais des lésions élémentaires autres que des maculopapules érythémateuses peuvent occasionnellement être présentes (bulles, pustules...) ainsi qu'une atteinte muqueuse. Un œdème du visage est classique mais inconstant. La fièvre est habituellement élevée et l'état général altéré. Les manifestations systémiques sont très variables : anomalies sanguines (hyperéosinophilie, hyperlymphocytose, syndrome mononucléosique, anémie, thrombopénie), hépatite, insuffisance rénale, pancréatite, pneumopathie d'hypersensibilité etc. Le délai d'imputabilité est long, de 2 à 8 semaines. Le DRESS est déclenché par une prise médicamenteuse mais s'accompagne d'une réactivation virale.
- Les nécrolyses épidermiques toxiques (NET) sont marquées par une nécrose et des décollements épithéliaux (cutanés et muqueux). Elles sont séparées en 3 entités cliniques : le syndrome de Stevens-Johnson (moins de 10 % de peau décollée ou décollable), le syndrome de Lyell (plus de 30 %) et le syndrome de chevauchement (avec un décollement de 10 à 30 %). Ce sont les toxidermies les plus graves, avec un risque de décès non négligeable et croissant en fonction du pourcentage de peau décollée. L'état général est habituellement profondément altéré, la fièvre élevée à plus de 39 °C. Les lésions muqueuses sont constantes. Des manifestations viscérales sont possibles. Le délai d'imputabilité médicamenteuse est de 7 à 21 jours.

Là encore, la grande majorité des cas est associée à une prise médicamenteuse.

En pratique clinique, le raisonnement à tenir devant une éruption aiguë se décline comme suit.

- De quel type d'éruption cutanée ou cutanéomuqueuse s'agit-il (caractérisation syndromique) ? Cette question peut être reformulée de façon pragmatique par « l'éruption que j'ai sous les yeux correspond-elle à l'une de celles listées dans le paragraphe précédent ? »...
- Un médicament peut-il être responsable de ce type d'éruption ?
- Si oui (et uniquement dans ce cas), quel est le délai d'imputabilité pour ce type d'éruption ? (il faut donc apprendre par cœur les délais d'imputabilité...).

- Quels sont les médicaments pris (c'est-à-dire commencés, mais parfois déjà terminés) par l'enfant dans ce délai ? Eux seuls peuvent être responsables.

- Éventuellement se pose alors la question de tests diagnostiques à distance de l'éruption.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Reproduction interdite

Incontinence urinaire de la sportive adolescente : prise en charge

A. Laffitte

CHU Sud Réunion, Pôle Femme Mère Enfant, BP 350, 97448 Saint Pierre cedex, France

L'incontinence urinaire d'effort (IUE) se définit comme la perte involontaire d'urines lors des efforts. Elle est à différencier de l'incontinence urinaire par instabilité vésicale (ou impériosité). L'IUE (rire, toux, éternuement) est la perte d'urines la plus fréquemment constatée. Classiquement, elle survient chez des patientes aux antécédents de traumatisme obstétrical et/ou ménopausées, celle-ci étant la conséquence d'une insuffisance du plancher pelvien.

Pourtant le risque d'IUE de la jeune fille nullipare sportive est multiplié par deux par rapport aux jeunes filles non sportives du même âge. Son incidence réelle est mal connue. Il s'agit d'une pathologie méconnue, souvent mal vécue, gardée secrète par la jeune patiente qui éventuellement sera amenée à arrêter sa pratique sportive. Elle pourrait être de 15 à 30 % avec une grande variabilité entre les sports. Nygaard retrouve 14 % d'IUE chez les femmes sportives nullipares. Eliasson rapporte une incidence de 80 % chez des jeunes athlètes de haut niveau pratiquant le trampoline (moyenne d'âge 15 ans). L'importance des fuites urinaires est directement corrélée à l'âge, mais aussi au nombre d'années d'entraînement et au nombre d'heures d'entraînement hebdomadaires. Le risque augmente pour les sports à haut impact périnéal (course à pied, trampoline...) ou dans les sports associés à des élévations fréquentes de la pression intra-abdominale (tennis, port de charge...) ou qui favorisent l'écartement des ischions et la rigidité du périnée (équitation).

Dans l'étude d'Eliasson, l'évaluation précise de l'état des muscles périnéaux a montré des forces de contraction normales. D'autres études ont montré que la tonicité des muscles du plancher pelvien ne montrait aucune différence significative entre les femmes sportives continentales et incontinentes. Les mécanismes qui mènent à l'IUE chez la jeune fille sportive ne s'expliquent donc pas par la perte de la force des muscles du plancher pelvien.

La continence urinaire est le résultat d'un équilibre entre la pression intra-vésicale et la pression intra-urétrale.

La pression vésicale est en rapport avec la pression abdominale. La pression intra-urétrale est sous la dépendance du sphincter urétral et du « hamac sous urétral » constitué par le muscle élévateur de l'anus latéralement et la paroi antérieure du vagin. Le diaphragme pelvien est constitué par les muscles élévateurs

de l'anus et pubo-coccygiens. Au centre, entre l'anus et le vagin, ils forment le noyau central du périnée. Lors d'une augmentation de la pression intra-abdominale, il existe un mécanisme réflexe qui produit un effet de cisaillement sur l'urètre assurant sa fermeture : la partie sous urétrale du vagin est attirée vers le haut et l'avant par le muscle élévateur de l'anus tandis que les ligaments utéro-sacrés l'attirent vers l'arrière. L'urètre est comprimé sur le plan du hamac sous urétral résistant. La perte des réflexes anticipateurs, perte de l'ajustement postural et de la pré-contraction des muscles du plancher pelvien pourrait être en partie responsable de l'IUE de la jeune sportive. Un entraînement trop poussé des muscles superficiels (grands droits de l'abdomen), sans respect pour la musculature profonde (transverse, oblique), pourrait favoriser la perte de l'ajustement postural anticipateur.

L'axe de transmission des pressions est important, la résultante des pressions devant s'appuyer sur un plan résistant au niveau du noyau central du périnée pour permettre la fermeture de l'urètre.

L'IUE résulte d'un déséquilibre entre les forces de poussée (pressions abdominales dont la résultante doit normalement aboutir sur le noyau fibreux central du périnée et sur la butée sacro-coccygienne) et les forces de retenue (plancher pelvien et système de soutènement des organes pelviens). L'équilibre pelvien est fragile, menacé par les contraintes de pression anormale (constipation fréquemment retrouvée en association à l'IUE, augmentations répétées de la pression abdominale, défaut d'orientation de la résultante des pressions abdominales) et les dégradations des structures de soutien (traumatisme obstétrical du périnée, atrophie par carence hormonale, étirement des ischions). On observe parfois chez la jeune fille une hypo-œstrogénie quand il existe une aménorrhée, qui peut altérer la qualité du tissu conjonctif. Les anomalies de position du rachis et du bassin peuvent entraîner un défaut d'orientation de la résultante des pressions abdominales. L'hyperlordose lombaire, qui fait parfois suite à un renforcement inadéquat des muscles abdominaux et des muscles extenseurs du rachis, fréquente chez la jeune fille sportive, entraîne une tendance à l'horizontalisation du sacrum et un recul de la butée coccygienne, et donc d'avantage de pression vers la fente vulvaire. Elle entraîne une modification de l'angulation du bassin et peut créer les conditions de l'IUE.

L'examen comprend un examen gynécologique à la recherche d'une incontinence urinaire à la toux, d'une hypo-œstrogénie, un ECBU, un testing des releveurs.

La prévention de l'IUE passe par une intégration dans le schéma corporel de la région périnéale. Il est nécessaire d'apprendre dès le plus jeune âge à équilibrer les courbures de la colonne vertébrale pour que la résultante des pressions abdominales ne se dirige pas vers l'avant (vers la fente uro-génitale) mais normalement vers l'arrière (vers le noyau fibreux central du périnée), ne pas bloquer le diaphragme thoracique pendant les efforts, maintenir une sangle abdominale normotonique (et non pas hyper ou hypotonique).

Dans la population générale, l'apprentissage du verrouillage périnéal à l'effort contribue à corriger l'IUE. Chez la sportive, renforcer un périnée normotonique peut aggraver l'IUE en fragilisant la musculature. Une sensibilisation ou prise de conscience de la contraction périnéale est cependant indispensable. La pratique excessive d'abdominaux, sans contrôle de la musculature périnéale, augmente les forces de pression sur le périnée et peut provoquer des dégradations. La prise en charge passe par une kinésithérapie globale, adaptée à chaque patiente, qui sort du contexte réducteur du renforcement périnéal et vise à améliorer les mécanismes de stabilisation de toute l'enceinte abdomino-pelvienne, apprendre à libérer le diaphragme, à renforcer le contrôle postural, à corriger la statique qui modifie la résultante des pressions abdominales, en particulier l'hyperlordose et la statique du bassin. Il convient d'apprendre à effectuer des exercices de renforcement des abdominaux qui respectent la courbure lombaire. Des abdominaux trop faibles se relâchent et font basculer le bassin, accentuant l'hyperlordose lombaire. Des abdominaux trop souvent travaillés en raccourcissement sollicitent trop le posas iliaque qui se raccourcit et accentue aussi l'hyperlordose lombaire. Tous les muscles abdominaux doivent être renforcés (transverses, obliques et grands droits) en luttant contre le raccourcissement, en position d'étirement.

La gestion de la pression intra-abdominale est également indispensable. La pratique classique de musculation des abdominaux augmente les contraintes de pression vers le bas, en direction de la fente

uro-génitale : l'abdomen restitue vers le bas l'énergie bloquée au niveau du diaphragme. Un diaphragme bloqué entraîne une hyperpression sur le périnée. Les techniques hypopressives et dépressives vont permettre une poussée viscérale dirigée vers les voies aériennes lors d'une contraction abdominale (cri de Monica Seles), protégeant ainsi la sphère uro-génitale. La gymnastique hypopressive entraîne une tonification du plancher pelvien. Il faut lutter contre la constipation, ne pas pousser ni pour la miction ni pour la défécation.

Un bon gainage doit assurer le maintien des courbures physiologiques et la bonne orientation des pressions à l'intérieur de l'abdomen.

À l'heure actuelle, chez les sportives de haut niveau, il n'existe aucune étude randomisée ayant évalué les résultats d'une quelconque prise en charge thérapeutique de l'IUE. Il n'existe pas non plus d'étude concernant le devenir périnéal de ces jeunes filles, en particulier sur l'existence ultérieure d'une incontinence plus sévère ou sur la survenue d'un prolapsus.

En conclusion : la prise en charge de l'incontinence urinaire d'effort passe dans un premier temps par une meilleure connaissance de cette pathologie nécessitant de réaliser des études à plus grande échelle sur sa fréquence, ses facteurs de risque, son évolution. Il convient d'évaluer les techniques de prévention et de traitement. Les professionnels de santé, les entraîneurs sportifs doivent être informés de l'existence de cette problématique afin de pouvoir à leur tour informer et éduquer les jeunes filles dès leur plus jeune âge aux bonnes pratiques d'entraînement (prévention), et dépister l'incontinence le plus tôt possible pour mettre en place une thérapeutique adaptée.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Cycles menstruels et performance sportive : la gestion des cycles en compétition

C. Maître

Gynécologie, Institut National du Sport, de l'Expertise et de la Performance,
11 avenue du Tremblay, 75012 Paris, France

Le cycle menstruel physiologique est l'aboutissement du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien ou axe de la reproduction. Le générateur hypothalamique par la pulsativité ordonnée des sécrétions de GnRH assure la régularité des sécrétions de FSH et LH, gonadostimulines hypophysaires, permettant les sécrétions séquentielles de stéroïdes, la croissance, la maturation folliculaire et l'ovulation. La pulsativité de GnRH est dépendante d'une régulation par rétro-contrôle et par de nombreux facteurs métaboliques, parmi lesquels les fonctions neuro-endocrines adrénérergiques et thyroïdiennes, des endocannabinoïdes, des cytokines, et le niveau de disponibilité énergétique dont l'insuffisance peut générer les troubles du cycle de la sportive. La gestion des cycles en compétition est le fait de prolonger un cycle menstruel pour décaler les menstruations ; cette gestion des cycles peut correspondre à une demande de la sportive ; il est utile d'en faire préciser les motivations, le contexte de cycles artificiels sous contraception combinée œstroprogestative ou de cycles spontanés et la durée de la demande. La question se pose de la justification médicale de ce contrôle.

1. Les cycles peuvent-ils être une limite à la performance ?

Si nous considérons le cycle menstruel et ses sécrétions ovariennes, la littérature met en évidence le rôle des stéroïdes sexuels dans les systèmes énergétiques mis en jeu au cours de l'activité sportive, schématiquement représentés par la filière énergétique anaérobie alactique dominant dans les exercices explosifs, la filière anaérobie lactique et la filière aérobie dominant dans les épreuves d'endurance [1]. Rappelons que la mise en jeu des 3 systèmes sur lesquels interviennent les stéroïdes requiert une disponibilité énergétique suffisante et un apport en nutriments énergétiques adéquat.

Au niveau du métabolisme glucidique, les œstrogènes favorisent l'entrée du glucose dans la cellule musculaire en activant la synthèse de protéines, les GLUT 4, qui jouent un rôle dans le transport intracellulaire de glucose, améliorant la sensibilité à l'insuline. Les études expérimentales chez les rates ovariectomisées traitées par un apport en œstrogène ont montré une augmentation de

l'activité enzymatique de la voie de la glycogénèse, favorisant le stockage musculaire du glucose. Le rapport œstrogène sur progestérone avec un ratio élevé a une action positive sur le métabolisme énergétique glucidique. Il favorise l'utilisation des substrats énergétiques dans les exercices dits explosifs et le stockage de glycogène au niveau musculaire pour l'endurance. Dans les exercices de longue durée telle l'ultra endurance, œstrogène et progestérone diminuent de façon synergique l'activité enzymatique de la néoglucogénèse, effet qui est compensé par un apport régulier en substrats énergétiques lors des efforts très longs.

Au niveau du métabolisme lipidique, les études expérimentales ont montré que les œstrogènes favorisent la lipolyse, induisant une augmentation de la disponibilité des acides gras libres plasmatiques, et améliorent le stockage musculaire des lipides par la stimulation de la lipoprotéine lipase musculaire et l'oxydation des acides gras libres au niveau du muscle.

Au total, il existe une action positive des œstrogènes sur la disponibilité énergétique. Parallèlement, l'œstrogène favorise l'anabolisme protéique (récepteurs des œstrogènes sur les neurones à GnRH), le couple œstrogène-progestérone facilite le *turn-over* protéique.

Les travaux récents ont établi que 7 semaines d'entraînement en aérobie augmentent le nombre de récepteurs aux œstrogènes au niveau des myofibrilles et amplifient la réponse aux œstrogènes. Les sécrétions ovariennes de stéroïdes, qu'elles aient des fonctions synergiques ou agonistes, sont utiles au bon fonctionnement des métabolismes énergétiques mis en jeu au cours de l'activité sportive intense ; cependant, les variabilités individuelles et interindividuelles n'ont pas permis de retrouver une prédominance d'une phase du cycle par rapport à une autre, quoique certaines aient montré une optimisation en phase folliculaire tardive [1]. Nous pouvons en déduire que la prolongation de la phase lutéale progestative d'un cycle spontané pour décaler les règles n'optimisera pas la performance.

Le cycle menstruel n'apparaît pas préjudiciable à la performance chez la sportive de haut niveau et ne justifie aucunement une gestion des cycles au moment des compétitions si on excepte les cas particuliers suivants qui amènent à une prise en charge diagnostique et thérapeutique avant de répondre à une demande de gestion des cycles [2] :

- des menstruations abondantes entraînant une anémie ferriprive ;
- l'apparition d'une insuffisance lutéale chronique avec syndrome prémenstruel important, constitué de façon variable

de symptômes physiques : prise de poids, ballonnement, mastodynie, crampes, laxité ligamentaire et de symptômes psychiques ou troubles de l'humeur tels l'irritabilité, la fatigue, une grande sensibilité au stress, des troubles du sommeil, voire une agressivité ;

- une dysménorrhée sévère.

La dysménorrhée est un symptôme fréquent dans la population générale, source d'absentéisme scolaire ; chez les sportives les études sont contradictoires. Une diminution de l'intensité de la dysménorrhée pendant la compétition a été rapportée possiblement liée à la sécrétion des bêta-endorphines. Nous avons étudié la dysménorrhée et le syndrome prémenstruel dans une population de sportives de haut niveau suivie à l'INSEP entre 2008 et 2009, soit 403 sportives d'âge moyen 22,5 ans ($\pm 0,24$) dont 60 % sous contraceptif hormonal. La dysménorrhée était définie dans le questionnaire comme une douleur pelvienne et/ou lombaire survenue juste avant les règles, le plus souvent aux premiers jours des règles. Les résultats montrent que 82,7 % des sportives avaient une dysménorrhée. Sur une échelle visuelle analogique, 16,7 % d'entre elles présentaient une douleur forte (cotée de 7 à 10), survenant pour 71 % d'entre elles les 2 premiers jours des règles. La douleur était significativement de plus faible intensité chez les sportives sous contraceptif. Chez les sportives sous contraception, la dysménorrhée était vécue comme acceptable significativement par rapport aux sportives sans contraception.

Le syndrome prémenstruel était présent chez 84,2 % des sportives ; pour 6,2 % des sportives, le syndrome prémenstruel était perçu comme sévère et pour 2,6 % comme handicapant ; celles prenant une contraception sont statistiquement celles qui considéraient les symptômes comme normaux, modérés, acceptables. Les symptômes les plus représentés sont la fatigue, la prise de poids prémenstruelle, les troubles de l'humeur et la mastodynie. Les conséquences sont un retentissement sur la performance pour 26,1 %, une absence à l'entraînement (5,2 %) et un absentéisme scolaire (6,2 %).

2. La demande de gestion des cycles chez les sportives de haut niveau

Les motivations sont l'imprévisibilité des règles, la dysménorrhée, le syndrome prémenstruel, la survenue de règles abondantes.

À la question posée « souhaitez-vous une absence de règles : pendant les compétitions, les entraînements, les vacances ? », 51,2 % des sportives répondent souhaiter une absence des règles en compétition, 11,4 % pendant les entraînements et 14,6 % pendant les vacances. Les sportives sous contraception sont significativement plus nombreuses par rapport à celles sans contraception à demander une absence de règles pendant les compétitions et les vacances.

À la question posée sur la durée d'aménorrhée souhaitée, moins de 3 mois, supérieure à 3 mois, ou à 6 mois, 266 sportives ont répondu : 23,7 % des sportives expriment le souhait d'aménorrhée inférieure à 3 mois, 4,9 % de plus de 3 mois et 21,8 % des sportives de plus de 6 mois. Ces résultats montrent que près d'une sportive sur 2 ne souhaite pas modifier son cycle pendant les compétitions.

3. L'aménagement des cycles et le rôle des œstrogénostatifs combinés

Chez une sportive sous contraceptif, la proposition est de s'abstenir de la pause habituelle entre 2 cycles ou de prolonger la prise de la durée égale à celle souhaitée ; un risque de *spotting* par atrophie de la muqueuse apparaît au-delà de 3 cycles. Ces prescriptions tiennent compte des contre-indications et précautions d'emploi des œstrogénostatifs combinés.

4. Conclusion

L'aménagement des cycles en compétition relève d'une prise en charge adaptée à chacune, réévaluée régulièrement. Il n'y a pas d'antinomie entre la performance sportive et la physiologie féminine.

Références

- [1] Oosthuysen T, Bosch AN. The effect of the menstrual cycle on exercise metabolism. Implications for exercise performance in eumenorrhoeic women. *Sports Med* 2010;40:207-27.
- [2] Maître C. Les troubles du cycle de la sportive. Diagnostic et prise en charge. *Science & Sports* 2013;28:97-102.

Introduction sur les arboviroses et les fièvres hémorragiques virales chez l'enfant

P. Imbert

Service maternité - pédiatrie, Hôpital d'instruction des armées Bégin, 69 avenue de Paris,
94163 Saint-Mandé Cedex, France

Les arboviroses et les fièvres hémorragiques virales (FHV) sont des infections émergentes [1,2]. Elles représentent une menace de santé publique à l'échelon non seulement régional, mais aussi mondial comme l'illustrent en 2014 plusieurs épidémies dans la France d'outremer (dengue, chikungunya et infection à virus Zika), et surtout celle à virus Ebola en Afrique de l'Ouest, qui a connu une ampleur inédite avec un début de pandémie. Chez l'enfant, leurs spécificités concernent surtout le nouveau-né et le nourrisson. Ces infections méritent d'être connues des praticiens exerçant non seulement outremer, mais également en métropole car pouvant être importées, voire générer des cas autochtones.

1. Les arboviroses [1]

1.1. Épidémiologie

Les arbovirus (*arthropod-borne virus*) sont des virus à ARN transmis par des arthropodes hématophages (moustiques, tiques, phlébotomes, culicoïdes). Ils ont une répartition très large, pas seulement tropicale. Parmi plus de 500 identifiés, environ 50 sont pathogènes pour l'homme (Tableau 1). En effet, la plupart des arboviroses sont des zoonoses, l'homme n'étant infecté qu'accidentellement.

L'incidence des infections humaines est en nette augmentation depuis 20 ans, pour plusieurs raisons : modification écologique des cycles virus-vecteur-hôte, accroissement de la population, augmentation des voyages, des migrations et des réfugiés, mais aussi diminution des programmes de lutte.

1.2. Clinique

Les arboviroses ont un spectre clinique étendu, allant des formes asymptomatiques aux formes létales. Il s'agit le plus souvent d'infections aiguës de courte durée, réalisant un syndrome infectieux non spécifique, pouvant se compliquer au bout de quelques jours. Trois grands tableaux dominent, selon les virus : fièvre algique, fièvre hémorragique et méningo-encéphalite. Les complications sont pourvoyeuses d'une létalité élevée et de séquelles, notamment les encéphalites.

Toute arbovirose survenant pendant la grossesse peut se transmettre au fœtus, avec des conséquences variables selon le terme de la grossesse et selon le virus [3,4]. Mais les connaissances dans ce domaine sont récentes et encore très fragmentaires, sauf pour le chikungunya qui a bénéficié d'études approfondies à la Réunion.

L'immunité résiduelle protectrice est définitive. Elle est spécifique du virus, voire du sérotype, ne protégeant dans ce cas que vis-à-vis du sérotype responsable de l'infection récente (dengue).

1.3. Diagnostic

L'isolement du virus est rarement possible : virémie brève, fragilité du virus, nécessité de laboratoires sécurisés, d'où l'intérêt de la biologie moléculaire (*polymerase-chain reaction* en temps réel ou RT-PCR), et du sérodiagnostic (apparition rapide des IgM, puis ascension des IgG). Dans certains cas, la détection d'un antigène spécifique peut permettre un diagnostic rapide (dengue).

1.4. Traitement

La prise en charge est essentiellement symptomatique, en l'absence de thérapeutique antivirale spécifique. Dans certaines arboviroses (fièvre de la vallée du Rift, fièvre hémorragique de Crimée-Congo), la ribavirine a été proposée, mais son efficacité est discutée [1]. La favipiravir a récemment montré son intérêt dans des modèles animaux de fièvre de la vallée du Rift [5,6].

1.5. Prophylaxie

Peu d'arboviroses (fièvre jaune, encéphalite à tiques, encéphalite japonaise) sont accessibles à une vaccination. La prévention repose essentiellement sur la protection antivectorielle individuelle et collective [7].

2. Les fièvres hémorragiques virales [2,8]

Sous ce terme sont regroupées plusieurs infections virales systémiques, pouvant comporter au cours de leur évolution un syndrome hémorragique potentiellement grave. Sont exclues de cette définition les autres infections, bactériennes, virales ou parasitaires, pouvant s'accompagner de manifestations hémorragiques. Ces infections sont très médiatisées en raison de leur létalité élevée et du risque d'importation. Seules seront évoquées ici les fièvres hémorragiques sévissant en Afrique.

Tableau I
Principaux arbovirus responsables de maladie humaine et leurs vecteurs

Famille	Genre	Espèce / Maladie	Vecteur
<i>Flaviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	Dengue 1, 2, 3, 4	Moustique (<i>Aedes</i> sp.)
		Fièvre jaune	Moustique (<i>Aedes</i> sp.)
		Infection à virus du Nil occidental*	Moustique (<i>Culex</i> sp.)
		Encéphalite japonaise*	Moustique (<i>Culex</i> sp.)
		Encéphalite à tiques*	Tique (<i>Ixodes ricinus</i>)
		Infection à virus Zika	Moustique (<i>Aedes</i> sp.)
<i>Togaviridae</i>	<i>Alphavirus</i>	Chikungunya	Moustique (<i>Aedes</i> sp.)
		O'Nyong-Nyong	Moustique (<i>Anopheles</i> sp.)
		Encéphalites équine*	Moustiques
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus</i>	Encéphalite de Californie*	Moustique**
	<i>Phlebovirus</i>	Infection à virus Toscana*	Phlébotome
		Fièvre de la vallée du Rift	Moustiques
	<i>Nairovirus</i>	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo*	Tique (<i>Ixodes</i> sp.)

* arbovirose des régions tempérées

** virus isolé dans le moustique, mais rôle vecteur non démontré

2.1. Épidémiologie

Plusieurs familles de virus sont responsables de FHV africaine : *Arenaviridae* (fièvre de Lassa), *Bunyaviridae* (fièvre de la vallée du Rift, fièvre de Crimée-Congo) et *Filoviridae* (fièvre d'Ebola et fièvre de Marburg). Il s'agit, soit d'arboviroses transmises par des moustiques ou des tiques, soit de viroses à réservoir animal (rongeurs, chauve-souris) ou encore inconnu.

2.2. Clinique

Après une incubation variable (3 à 21 jours), apparaît un syndrome infectieux non spécifique. Puis des complications peuvent survenir, parmi lesquelles un syndrome hémorragique inconstant (5 à 70 % des cas). L'évolution est fatale dans des proportions variables selon les maladies, 10 % pour la fièvre de Lassa jusqu'à 85 % pour l'infection à Ebola, selon les épidémies pour un même virus, et selon l'âge. Le décès est souvent multifactoriel (déshydratation, choc hypovolémique, défaillance multisystémique), les hémorragies expliquant rarement à elles seules le décès.

2.3. Diagnostic

Il repose essentiellement sur la RT-PCR, à mettre en œuvre pour tout cas suspect en laboratoire de haute sécurité, de type P4 (Ebola, Marburg, Crimée-Congo) ou P3 pour les autres virus. Sa négativité permet de lever l'isolement prophylactique et de réaliser les autres explorations à visée diagnostique.

2.4. Traitement

Les FHV requièrent des mesures particulières d'isolement (chambres à pression négative en Occident) pour éviter tout risque de contamination.

La prise en charge symptomatique a un impact majeur sur le pronostic, comme le suggère pour la fièvre d'Ebola la différence importante de létalité entre les cas importés (20 %) et les cas traités en zone d'endémie (60 %) lors de l'épidémie en cours en Afrique de l'Ouest.

Plusieurs traitements antiviraux sont actuellement à l'étude, dont le favipiravir qui s'est montré actif en expérimentation ani-

male sur les *Arenavirus* [5] et sur les *Filovirus* [9]. Ce produit fait actuellement l'objet d'essais thérapeutiques dans des centres de traitement Ebola en Afrique de l'Ouest.

2.5. Prophylaxie

Plusieurs candidats vaccins ont été proposés contre le virus Ebola. Des essais vaccinaux ont débuté en zone d'endémie début 2015, apportant une lueur d'espoir face à ce redoutable fléau [9].

Cette table ronde, motivée par l'actualité, va permettre de faire une mise au point sur les enjeux pédiatriques de 3 de ces maladies : dengue, chikungunya et fièvre d'Ebola.

Références

- [1] Tolou H. Arboviroses. In: Gentilini M, Caumes E, Danis M, et al. : Médecine Tropicale . Collection Médecine – Science, Lavoisier Ed., Paris, France, 2012, pp 711-736.
- [2] Tolou H. Fièvres hémorragiques virales. In: Gentilini M, Caumes E, Danis M, et al. : Médecine Tropicale . Collection Médecine – Science, Lavoisier Ed., Paris, France, 2012, pp 737-747.
- [3] Pouliot SH, Xiong X, Harville E, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:107-18.
- [4] Gérardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child Chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med* 2014, 5:e60.
- [5] Gowen BB, Wong MH, Jung KH, et al. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3168-76.
- [6] Scharton D, Bailey KW, Vest Z, et al. Favipiravir (T-705) protects against peracute Rift Valley fever virus infection and reduces delayed-onset neurologic disease observed with ribavirin treatment. *Antiviral Res* 2014;104:84-92.
- [7] Recommandations de bonne pratique. Texte court. Protection antivectorielle personnelle ou protection contre les insectes piqueurs et les tiques, 2010. Disponible à : <http://www.medicine-voyages.fr/download.php?id=223> (accès le 27 janvier 2015).
- [8] Debord T, Imbert P, Rapp C. Fièvres hémorragiques virales africaines : risque d'importation et prise en charge des cas suspects. *Rev Méd Interne* 2003;24 Suppl 1:335-75.
- [9] Haas H. Virus Ebola. *MT pédiatrie* 2014;17: 242-7.

La dengue chez l'enfant

P. Minodier*, R. Laporte, S. Miramont, G. Noël

Urgences enfants, CHU Nord, Chemin des Bourrelly, 13015 Marseille, France

La dengue est une arbovirose causée par un flavivirus, dont il existe 4 sérotypes différents (DENV 1-4). Elle est transmise à l'homme par les piqûres de moustiques du genre *Aedes*. Longtemps considérée comme une maladie strictement tropicale, elle a causé ces dernières années d'importantes épidémies dans les départements d'outremer, aux Antilles mais aussi dans le Pacifique. De plus, des cas de contamination ont été constatés en métropole, liés à la présence sur le territoire d'*Aedes albopictus*, ce qui fait craindre l'implantation d'un cycle viral local.

1. Épidémiologie

Endémique dans plus de 100 pays, la dengue a vu son incidence multipliée par 30 en 50 ans. En 2013, 390 millions d'infections par un DENV sont survenues, dont 96 millions étaient symptomatiques. Dans les Antilles françaises, une épidémie de dengue s'est produite en 2013, responsable, en Guadeloupe, de 15 300 cas cliniquement évocateurs (48 sévères, 9 décès, DENV-4 prédominant) et en Martinique, de 9 500 cas (DENV-2 majoritaire). En métropole, 173 cas ont été notifiés du 1^{er} mai au 30 novembre 2014 : 169 étaient importés, dont 6 co-infections dengue-chikungunya. On a noté 4 cas autochtones : 2 cas non liés dans le Var (sérotypes DENV-1 et 2) et 2 cas dans les Bouches-du-Rhône qui concernaient des personnes habitant dans le même voisinage et infectées par le même sérotype DENV-2. La transmission a été possible du fait de la présence sur tout le littoral méditerranéen d'*Aedes albopictus*, un des vecteurs de la maladie.

2. Diagnostic

La phase d'incubation de la dengue est de 4 à 8 jours. Beaucoup d'infections sont asymptomatiques. Les infections symptomatiques se manifestent habituellement par un syndrome grippal fébrile, parfois associé à un rash maculo-papuleux ou pétéchial. Une leucopénie oriente vers le diagnostic. Les symptômes régissent en 3 à 7 jours sans complications. Certains patients peuvent présenter une fuite plasmatique avec ou sans hémorragies. Cette augmentation de la perméabilité capillaire peut conduire à un choc hypovolémique, puis à une défaillance multiviscérale avec acidose métabolique et coagulation intravasculaire disséminée. Ces formes sévères débutent entre le 3^e et le 8^e jour d'évolution,

au moment de la défervescence thermique. La leucopénie s'accroît, les plaquettes chutent. L'hématocrite augmente avant que les premiers signes de choc apparaissent. Les signes d'alerte qui préjugent de l'évolution vers une forme sévère, doivent être connus (Tableau 1). Les autres formes sévères sont les hépatites, troubles neurologiques, myocardites ou hémorragies sans choc ni fuite plasmatique. La mortalité des formes sévères peut atteindre 20 %, mais un traitement approprié la réduit à moins de 1 %.

Le diagnostic virologique repose sur la détection du virus par RT-PCR lors de la phase aiguë (1^{er} au 5^e jour de la fièvre), puis sur la sérologie. La synthèse d'IgM débute vers le 3^e jour. Cinquante pour cent des patients ont des IgM spécifiques entre 3 et 5 jours de fièvre, 95-98 % aux 6-10^{es} jours. Les IgM persistent de 1 à 3 mois. Les IgG apparaissent vers 9-10 jours de fièvre. Lors d'une infection secondaire (ré-infection par une autre souche), la phase virémique est plus courte, les IgM s'élèvent moins, et les IgG augmentent rapidement et avec ampleur.

Des tests de diagnostic rapide (TDR) permettent également de détecter la protéine non structurale NS1, qui est produite durant la phase virémique et jusqu'à 9 jours après le début des signes. Certains associent les détectons de NS1 et des IgM. La sensibilité de ces TDR, qui sont très spécifiques (95-100 %), a été évaluée entre 71,9 % et 76,5 %. Elle est meilleure lorsque le prélèvement est réalisé aux 3-4^{es} jours de fièvre, et moins bonne en cas d'infection par un DENV-4 (42,1 à 58,1 %) et lors des infections secondaires.

3. Pourquoi certains patients font des dengues sévères ?

Les mécanismes conduisant à des dengues sévères sont probablement pluri-factoriels. Les patients ayant une maladie sous-jacente, les jeunes enfants, certaines ethnies sont plus à risque. Les polymorphismes de sécrétions de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T activés peuvent expliquer également des variations inter-individuelles ou souche-dépendantes dans la gravité. La présence d'anticorps non neutralisants du fait d'une infection préalable par un autre sérotype, ou chez des jeunes nourrissons nés de mères immunisées, pourrait favoriser l'invasion cellulaire par un nouveau DENV, et ainsi provoquer des infections plus sévères (théorie des anticorps facilitants).

*Correspondance :
philippe.minodier@ap-hm.fr

Tableau I
Classification OMS 2009 de la dengue

Dengue probable	Signes d'alerte *	Dengue sévère
Vie ou séjour en zone d'endémie. Fièvre + 2 critères parmi : <ul style="list-style-type: none"> • nausées/vomissements, • éruption cutanée, • douleurs, • signe du lacet (tourniquet) positif, • leucopénie 	Douleurs ou sensibilité abdominales. Vomissements persistants. Œdèmes ou épanchements liquidiens. Saignement muqueux. Léthargie, anxiété. Hépatomégalie > 2 cm. Élévation de l'hématocrite concomitante d'une baisse rapide des plaquettes.	Fuite plasmatique sévère entraînant un état de choc ou des épanchements avec détresse respiratoire. Saignements sévères. Atteintes organiques : <ul style="list-style-type: none"> • cytolysé hépatique (ASAT ou ALAT \geq 1 000), • détérioration de l'état de conscience, • dysfonction cardiaque et d'autres organes.

*Les signes d'alerte nécessitent une surveillance étroite et une intervention médicale

4. Prise en charge

Le traitement de la dengue est avant tout symptomatique. Les enfants infectés sans signes de gravité peuvent être soignés en ambulatoire avec une réhydratation orale adéquate et un traitement antipyrétique par paracétamol. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui peuvent favoriser gastrite et hémorragies, ne sont pas recommandés. Les corticoïdes, en modulant la fonction du glycocalix des cellules des endothéliums vasculaires, lésées en cas de dengue sévère, pourraient avoir un effet bénéfique, mais leur efficacité n'est pas démontrée. Une surveillance est nécessaire afin de dépister les premiers signes de fuite capillaire.

Les enfants ayant une forme sévère ou les plus à risque d'en faire une, comme les jeunes nourrissons, doivent être hospitalisés pour une réhydratation intraveineuse. Le Ringer lactate semble préférable pour les chocs modérés et les colloïdes, notamment l'hydroxyéthylamidon, pour les chocs sévères. Les fortes doses de méthylprednisolone n'ont pas démontré d'effet bénéfique. Les antiviraux, la chloroquine, les tétracyclines, la pentoxifylline, les anti-TNF, les statines, les immunoglobulines n'ont pas d'efficacité démontrée.

5. Prévention

Elle repose sur les mesures de protection personnelle anti-vectorielle classiques. La vaccination contre la dengue est évidemment un enjeu, et de nombreux vaccins ont été envisagés ou testés : virus vivant atténué, virus inactivé purifié, virus chimérique fièvre jaune-dengue, vaccins sous-unitaires, vaccins ADN. La mise au point d'une vaccination se heurte à plusieurs problèmes. Pour obtenir une protection équivalente contre les 4 sérotypes, on ne peut pas utiliser des déterminants antigéniques d'un seul

sérotipe, puisqu'il y a peu de protection croisée. Les modèles animaux manquent car la maladie n'y est pas symptomatique, même chez les primates non humains comme les macaques. La possibilité que des anticorps non neutralisants favorisent l'invasion virale d'un plus grand nombre de cellules, fait craindre qu'une immunogénicité vaccinale incomplète puisse favoriser une dengue grave chez les patients vaccinés secondairement infectés. Cela n'a cependant pas été retrouvé lors des essais vaccinaux. Le tout dernier, publié en janvier 2015 (vaccin tétravalent recombinant, 3 doses, enfants de 9 à 16 ans), montre même une protection de plus de 95 % à 25 mois contre les dengues sévères (protection globale 64,7 % ; 77,7 % contre DENV-4 mais 42,3 % contre DENV-2). La problématique principale est que l'on ne sait pas à quel déterminant immunologique corréler la protection : quel type d'anticorps doit-on cibler ? Quels seuils doit-on prendre ? On souhaiterait également une protection durable dans le temps, ce qui n'est pas prouvé avec les vaccins testés.

6. Conclusion

La dengue est une arbovirose émergente à risque d'implantation en France métropolitaine. Une meilleure connaissance de sa physiopathologie permettrait de mieux déterminer les mécanismes en cause dans la survenue des formes sévères pour les dépister précocement. La mise au point d'un vaccin efficace est en cours, mais, pour l'instant, la seule prévention efficace repose sur les mesures de protection individuelles anti-vectorielles.

Références

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Le chikungunya chez l'enfant

P. Gérardin

Service de Néonatalogie, Réanimation Néonatale et Pédiatrique, Pôle Femme-Mère-Enfant, CHU, Groupe Hospitalier Sud Réunion et Centre d'Investigation Clinique (CIC 1410), CHU, Groupe Hospitalier Sud Réunion, 97448 cedex, Saint-Pierre, La Réunion
UMR 1187 « Processus Infectieux en Milieu Insulaire Tropical », CYROI, 97490 Sainte Clotilde, La Réunion, France

Parmi les arboviroses d'intérêt pédiatrique, la fièvre chikungunya (Cf), du fait de l'expansion mondiale de ses vecteurs, des moustiques anthropophiles du genre *Aedes* (*Ae*), a acquis un des plus forts potentiels d'importation pour l'Europe et la France métropolitaine.

En témoigne la succession d'épidémies récentes, parties de l'Océan Indien en 2004, responsables de millions de cas aux Indes, d'environ 250 cas en Italie à l'été 2007, qui ont gagné ensuite les Caraïbes dont les Antilles françaises en décembre 2013, avant de diffuser dans 49 pays ou territoires d'Amérique, où près d'un million de cas ont été estimés début 2015. Cette expansion est favorisée par des vecteurs hégémoniques, notamment *Ae. albopictus*, déjà installé dans le Sud de la France et en Haute Corse. Ainsi, en France métropolitaine, le virus chikungunya (CHIK-v) a déjà été responsable de 2 petites épidémies, en 2010 dans le Var, et en octobre 2014, dans la ville de Montpellier. Depuis sa réémergence en 2004, des formes graves de Cf, jadis attribuées à d'autres maladies, ont été découvertes ou précisées, notamment cérébrales (encéphalopathie voire encéphalite).

En dehors de la transmission vectorielle horizontale, le CHIKV-v peut aussi être transmis verticalement en période périnatale, et dans cette éventualité, la maladie aboutit dans 1 cas sur 2 à une maladie néonatale grave à type de sepsis ou d'encéphalite, pourvoyeuse de séquelles.

1. Aspects virologiques et épidémiologie

1.1. Agent pathogène

La Cf est une arbovirose tropicale due à un virus enveloppé à ARN simple brin positif (CHIK-v) appartenant au genre *Alphavirus* (famille des *Togaviridae*). Le CHIK-v est transmis par la piqûre d'*Ae aegypti* ou d'*Ae albopictus*. Il en existe 3 clades distincts de CHIK-v, 2 africains, un autre asiatique [1].

1.2. Cycle viral du CHIK-v

Les *Ae* sont des vecteurs diurnes dont le pic d'activité se situe en début et en fin de journée. Ils piquent au pourtour et à l'intérieur des maisons. Lors de la piqûre, *Ae* prélève le virus sur une personne infectée, commence alors une phase dite extrinsèque de quelques jours, où le virus se multiplie dans son intestin. Les *Ae* demeurent infectants toute leur vie (30-45 jours) et peuvent à l'occasion d'un autre repas sanguin transmettre le virus à une autre personne.

2. Pathogénie

Les mécanismes de l'infection humaine à CHIK-v sont encore imparfaitement élucidés. D'après un modèle murin reproduisant les données anatomopathologiques humaines, une fois introduit dans l'organisme, après une répllication dans l'endothélium des capillaires sinusoides du foie, le virus gagne ses sites d'élection, les fibroblastes articulaires, des muscles et de la peau, où il est responsable d'arthralgies, de myalgies et d'exanthème.

L'aptitude du CHIK-v à disséminer dans l'organisme est inversement corrélée à l'âge. Elle fait intervenir l'immunité innée, notamment l'interféron de type I. Ainsi, les nouveau-nés sont plus susceptibles de manifester des localisations atypiques notamment un neurotropisme, ce qui semble être vérifié en population, où la proportion de nouveau-nés infectés présentant une encéphalopathie ou une encéphalite est supérieure à celle des nourrissons, elle-même supérieure à celle des enfants infectés présentant une forme neurologique [2].

3. Aspects cliniques et thérapeutiques

3.1. Présentation clinique commune chez l'enfant

Après une période d'incubation de 5 jours en moyenne, l'enfant présente une fièvre à 39-40 °C, des myalgies, des arthralgies, un rash, plus rarement des signes digestifs. La rémission des symptômes est généralement observée entre le 3^e et le 4^e jour. La convalescence est marquée par une asthénie. Chez les enfants ayant présenté une éruption à la phase d'état, une

hyperpigmentation est alors souvent notée [3]. Les douleurs persistent plusieurs mois dans 5 à 11 % des cas.

Le traitement est symptomatique. L'enfant reste au lit, sous analgésiques et antipyrétiques (paracétamol 60 à 80 mg/kg/j). L'hydratation est prudente et compense la perte pour perte. L'aspirine est proscrite en raison des effets anti-plaquettaires.

3.2. Formes cliniques pédiatriques

Un sepsis a été observé chez le nouveau-né et le petit nourrisson [3]. Des manifestations hémorragiques sont parfois retrouvées, associées aux perturbations de l'hémostase.

Des signes neurologiques ont été notés à la phase aiguë chez un tiers des enfants hospitalisés dans les services de pédiatrie de l'île de La Réunion [3]. Il s'agissait de convulsions au-delà de l'âge classique des convulsions fébriles, de troubles du comportement, d'une confusion, d'un syndrome méningé ou de troubles de la conscience [4]. En population, des troubles neuropsychiatriques légers persistants étaient rapportés à 2 ans chez 70 % des enfants infectés de la cohorte TELECHIK [5].

Des lésions vésiculo-bulleuses ont été observées chez les nourrissons de moins de 6 mois [6]. Les phlyctènes sont parfois étendues à plus de 30 % de la surface corporelle et nécessitent alors des soins sous anesthésie générale.

3.3. Encéphalopathie/encéphalite

Elle est majoritairement observée chez le nouveau-né, atteignant 50 % d'entre eux en cas de transmission materno-fœtale [7]. Elle est marquée par une léthargie et des convulsions. L'IRM révèle à la phase précoce un œdème cytotoxique d'ischémie parenchymateuse. La prise en charge est symptomatique et consiste en un isolement sensoriel avec sédation et analgésie, sous couvert d'une ventilation mécanique. La corticothérapie et l'osmothérapie n'ont pas d'indication. L'évolution montre un œdème vasogénique de reperfusion, parfois compliqué d'atrophie de la substance blanche. Les séquelles sont fréquentes à type de paralysie cérébrale, de troubles du langage et de la coordination [8]. Le quotient de développement révisé de Brunet-Lézine est altéré dans la moitié des cas [8].

4. Diagnostic positif

4.1. Diagnostic virologique

Le Chik-v est présent dans le sang des malades pendant la première semaine des symptômes où son génome peut être détecté par RT-PCR les 3 premiers jours. Le seuil minimal de détection de la virémie est actuellement de l'ordre de 40 copies/mL.

4.2. Diagnostic sérologique

À l'heure actuelle, l'immuno-capture par méthode ELISA permet une détection des IgM dès le 5^e jour des symptômes. Les IgM persistent dans le sérum de convalescent en moyenne

18 mois pour le CHIK-v. Les IgG apparaissent également vers le 14^e jour en ELISA. Elles persisteraient à vie. Les IgG transplacentaires persistent en moyenne 7 à 8 mois (au maximum jusqu'à 2 ans) [9].

5. Prévention

Elle comporte des mesures de protection individuelle contre les piqûres d'Ae, un isolement strict des malades en période de virémie pendant au moins 7 jours après le début des symptômes, enfin des mesures communautaires de lutte contre les Ae, consistant essentiellement en la destruction des gîtes larvaires domestiques et péri-domestiques. Plusieurs vaccins sont actuellement à l'épreuve [1].

6. Conclusion

La Cf est une arbovirose tropicale dont l'aire de distribution géographique n'a cessé de croître à la faveur du réchauffement climatique et de la globalisation des transports. Il affecte majoritairement dans ses formes graves, encéphalite et encéphalopathie, le petit nourrisson et le nouveau-né avec un fort potentiel de létalité et de séquelles. Sa connaissance est donc utile tant pour le conseil à l'enfant voyageur que pour le praticien en zone à risque épidémique ou devant traiter un enfant au retour d'une zone infestée.

Références

- [1] Ritz N, Hüfnagel M, Gérardin P. Chikungunya in children. *Pediatr Infect Dis J* 2015 (à paraître en juillet 2015).
- [2] Gérardin P. Fièvre chikungunya chez l'enfant : de l'épidémiologie au traitement. *MT Pédiatr* 2012;15:49-56.
- [3] Ernould S, Walters H, Alessandri JL, et al. Aspects pédiatriques de l'épidémie de chikungunya à l'île de la Réunion. *Arch Pédiatr*. 2008;15:253-62.
- [4] Robin S, Ramful D, Le Seach F, et al. Neurologic manifestations of pediatric chikungunya infection. *J Child Neurol* 2008;23:1028-35.
- [5] Gérardin P, Fianu A, Malvy D, et al. Perceived morbidity and community burden after a chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. *BMC Med* 2011;9:5.
- [6] Robin S, Ramful D, Zettor J, et al. Severe bullous skin lesions associated with chikungunya virus infection in small infants. *Eur J Pediatr*. 2010;169:67-72.
- [7] Gérardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med* 2008;5:e60.
- [8] Gérardin P, Samperiz S, Ramful D, et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child chikungunya virus infection: the CHIMERE cohort study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2996.
- [9] Ramful D, Sampéris S, Fritel X, et al. Antibody kinetics in infants exposed to chikungunya virus infection during pregnancy reveals absence of congenital Infection. *J Infect Dis* 2014;209:1726-30.

Rapport bénéfice-risque des traitements anti-reflux chez le prématuré

O. Mouterde

Unité de gastroentérologie pédiatrique, CHU de Rouen, Université de Sherbrooke, Département de pédiatrie, Hôpital Charles Nicolle, 76031 Rouen cedex, France

De très nombreux prématurés sont traités pour un reflux gastro-œsophagien, en réanimation, en service de médecine néonatale et lors de la sortie vers le domicile. De 2 à 90 % des prématurés sortent avec de tels traitements selon les centres d'après une étude, ce qui indique une très grande variabilité dans les décisions médicales, contrastant avec une littérature scientifique quasi unanimement en défaveur de la majorité des indications et des traitements, qu'ils soient pharmacologiques ou non.

La première question est le bénéfice attendu d'un traitement anti-reflux, sous-tendant les situations où une exploration et/ou un traitement sont envisagés. Citons les apnées, bradycardies, désaturations, pleurs, agitation, retard de croissance, régurgitations.

Il est extrêmement difficile de trouver dans la littérature récente une ébauche de preuve de la responsabilité d'un reflux pathologique dans ces symptômes, tant les études de corrélations entre ces événements et le reflux sont quasi unanimes pour récuser la responsabilité du reflux.

La deuxième question est le risque couru à prescrire ces médicaments. Le premier risque est celui que le traitement prescrit ne soit pas efficace sur le symptôme ; le deuxième est celui d'effets secondaires éventuels ; le troisième, directement relié aux 2 premiers est le risque médicolégal.

Si l'on prend comme point de départ les autorisations de mise sur le marché (AMM), pour les médicaments, la situation est assez claire. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), la ranitidine, les prokinétiques n'ont pas d'AMM chez le prématuré. Seule la cimétidine peut en théorie être prescrite dès la naissance, ainsi que le Gaviscon®.

Une prescription dans l'AMM ne couvre pas totalement le prescripteur, la cimétidine a gardé son AMM mais n'est plus vraiment utilisable du fait d'un mauvais rapport bénéfice-risque.

Une prescription hors AMM est possible, et fréquente en pédiatrie. Les 3 conséquences automatiques devraient être les suivantes :

- autorisation éclairée des parents.
- mention « hors AMM » sur l'ordonnance de sortie, entraînant le non remboursement.

- mention dans le dossier du motif de non respect de l'AMM, reposant sur la littérature et les textes de consensus.

Les avis des sociétés savantes sont donc au premier plan. Or il en ressort que les « symptômes habituellement attribués au reflux » du prématuré ne seraient pas de bons indices de reflux pathologique, tant dans les études cherchant une concordance temporelle entre ces événements et un reflux, que dans les études d'efficacité des thérapeutiques. Lorsque de telles études montrent un effet sur le reflux ou sur le reflux acide lui-même, elles ne montrent pas d'amélioration des symptômes qui ont provoqué l'exploration et/ou traitement... Les indications conseillées sont l'œsophagite, et le reflux acide pathologique prouvé. Dans ces cas un IPP est préconisé, en privilégiant celui ayant l'AMM la plus proche (ésoméprazole). Ceci exclut le lansoprazole, qui n'a pas d'AMM chez l'enfant. La moitié au moins des reflux n'étant pas acides, l'utilisation sans nuance des IPP doit être évitée.

En étudiant la littérature, les bénéfices et les risques des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques utilisés se résument ainsi [1].

- L'épaississement du lait maternel ou des préparations spécifiques n'a pas prouvé son efficacité, dans certaines études le reflux est même augmenté. Les risques sont liés à l'augmentation de l'osmolarité, ralentissant la vidange gastrique, la tolérance digestive (entérocolite), le risque nutritionnel lié à la gêne à l'absorption de micronutriments.
- Aucune préparation épaissie spécifique du prématuré n'est disponible. Une étude avec une telle préparation, expérimentale, n'a pas montré d'effet favorable sur le reflux considéré comme symptomatique.
- L'alginat de sodium a montré une certaine efficacité sur les régurgitations, la prise de poids, les reflux acides, au prix d'un risque faible de constipation, de bézoard et d'hypernatrémie. L'absence d'effet sur les apnées fait insister sur la dissociation entre les symptômes typiques de reflux cliniques et pHmétriques, et les « symptômes extra digestifs » qui lui sont attribués.
- Traitement *a priori* logique de toute forme de reflux, aucun prokinétique efficace et bien toléré n'est disponible : le cisapride n'est plus disponible, le métoclopramide est contre-indiqué chez l'enfant, la dompéridone n'a ni AMM ni efficacité prouvée et a fait l'objet d'une alerte récente sur ses effets secondaires.
- Les antisécrétoires partagent une efficacité prouvée sur le reflux acide, mais pas sur les symptômes qui lui sont attribués,

de nouveau. Ils partagent également des effets secondaires non négligeables, plus nombreux pour la cimétidine. Les effets secondaires communs les plus significatifs sont l'augmentation du risque d'infection et d'entérocolite. Citons un risque possible d'ischémie cérébrale pour la ranitidine.

Finalement, ce sont des mesures non pharmacologiques qui devraient être privilégiées : modalités et composition de l'alimentation (incluant un hydrolysate en cas de suspicion d'allergie au lait de vache), position après l'alimentation (ventrale ou gauche, sous surveillance), diminution des stimulations, ablation ou ascension de la sonde gastrique entre les phases d'alimentation, tétine. L'interruption des xanthines améliorera les symptômes typiques de reflux et leurs quelques conséquences. Enfin ...la patience (!) améliorera les événements indésirables du prématuré au fur et à mesure de sa maturation neurologique [2]. **En conclusion**, il paraît important de dissocier le reflux typique (régurgitations, œsophagite) et les « événements habituellement attribués au reflux ». Une possible sous-population restreinte souffrant d'un reflux compliqué, acide ou non, doit être si possible identifiée et traitée. Les « événements habituel-

lement attribués » au reflux, sans confirmation scientifique, ne devraient pas donner lieu à des explorations invasives et des traitements d'efficacité non étayée et de conséquences parfois néfastes.

Pour en savoir plus

Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Ce texte a été publié dans le numéro de mars 2015 de la revue Médecine & Enfance.

Références

- [1] Kültürsay N. Gastroesophageal reflux (GER) in preterms: current dilemmas and unresolved problems in diagnosis and treatment. *Turk J Pediatr* 2012;54:561-9.
- [2] Clark RH, Spitzer AR. Patience is a virtue in the management of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2009;155:464-5.

Reproduction interdite

Prévention de l'allergie *in utero* et en période néonatale

P. Tounian

Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, AP-HP, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France

La prévalence des allergies a beaucoup crû au cours des dernières décennies et leur prévention devient aujourd'hui une préoccupation de tous les pédiatres, notamment en période néonatale. Les sociétés savantes émettent ainsi des recommandations dans ce sens depuis de nombreuses années, avec parfois quelques controverses et revirements qui mettent les praticiens dans l'embarras. Cela souligne la fragilité de ces directives qui sont d'ailleurs rarement totalement consensuelles parmi les experts. Nous énoncerons donc celles qui prévalent actuellement, bien que certaines d'entre-elles soient encore discutées.

1. La prévention de l'allergie *in utero* est-elle possible ?

L'exclusion de certains aliments (arachide, fruits à coque) et l'utilisation de certains probiotiques pendant la grossesse ont été préconisées par certains auteurs au regard de leurs travaux. Cependant, devant les résultats divergents obtenus, les principales sociétés savantes ne recommandent aucune exclusion alimentaire pendant la grossesse [1-3]. Un travail de bonne facture soutient même l'idée inverse d'un effet préventif de la consommation d'aliments à fort potentiel allergisant pendant la grossesse [4]. Quant aux probiotiques, leur efficacité demande encore à être confirmée dans cette indication dans la mesure où les travaux soutenant leur intérêt n'ont pas pu être reproduits.

2. L'allaitement prévient-il la survenue de manifestations allergiques ultérieures ?

Les travaux cherchant à évaluer l'intérêt de l'allaitement dans la prévention de l'allergie montrent des résultats contradictoires [1,3,5], mais on sait qu'il est toujours difficile de démontrer les propriétés de l'allaitement. Il existe cependant des bases théoriques soutenant l'éventuel effet protecteur de l'allaitement sur le risque ultérieur d'allergie. Quoi qu'il en soit, l'allaitement doit être privilégié chez tous les enfants, en dehors de toute pré-

vention. Par ailleurs, aucune exclusion alimentaire n'est préconisée au cours de l'allaitement, même en cas de terrain atopique familial, d'autant plus que de telles exclusions pourraient être responsables de carences chez la mère [1-3,5].

En revanche, lorsque quelques biberons de suppléments sont nécessaires, notamment à la maternité, chez un nouveau-né qui sera ultérieurement exclusivement allaité, l'utilisation d'un hydrolysât poussé de protéines du lait de vache à la place d'un lait infantile standard prévient le risque de survenue subséquente d'une allergie aux protéines du lait de vache [6].

3. Les laits hypoallergéniques (HA) sont-ils réellement utiles ?

L'intérêt des laits HA dans la prévention des allergies chez les enfants à risque suscite de nombreux débats, beaucoup de praticiens étant réticents à les prescrire. Il s'agit pourtant de la seule recommandation faisant l'unanimité absolue parmi l'ensemble des sociétés savantes [1-3], à condition que le lait HA choisi ait fait la preuve de son efficacité dans cette indication car tous les hydrolysats ne se valent pas [7].

Les laits HA doivent être prescrits dès la naissance chez les nouveau-nés à risque ou lorsque aucun renseignement n'est disponible sur les antécédents familiaux atopiques, en attendant de les recueillir. Il n'est en revanche pas utile de les poursuivre après la diversification. On rappellera également que la prescription d'un lait HA en complément d'un allaitement maternel est inutile en l'absence de terrain atopique familial, quelle que soit la durée de l'allaitement.

4. Les prébiotiques et les probiotiques ont-ils un intérêt dans la prévention de l'allergie chez le nouveau-né ?

Bien que certains travaux soient assez convaincants, les sociétés savantes concluent que des études doivent encore être réalisées pour confirmer l'intérêt de certains probiotiques (seuls ou dans un lait infantile) et des laits avec prébiotiques dans la prévention de l'allergie [8]. Cependant, leur absence de nocivité et les quelques effets bénéfiques rapportés peuvent malgré tout

inciter à les utiliser à titre préventif, notamment les laits avec prébiotiques [9]. Mais seuls les probiotiques ou les laits enrichis pour lesquels des études sérieuses ont été effectuées pour en démontrer le bénéfice recherché doivent être prescrits.

5. Conclusion

L'utilisation d'un lait HA chez les nouveau-nés à risque atopique est aujourd'hui la seule mesure préventive unanimement recommandée. La prescription d'un lait avec prébiotiques ayant démontré son efficacité dans la prévention des allergies ultérieures peut également être préconisée, bien qu'aucun consensus n'existe sur ce point. En revanche, ni les exclusions alimentaires pendant la grossesse ou l'allaitement, ni l'allaitement au sein n'ont formellement démontré leur efficacité dans la prévention de l'allergie.

Références

- [1] Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
- [2] Høst A, Halken S, Muraro A, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:1-4.
- [3] Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:698-702.
- [4] Maslova E, Granström C, Hansen S, et al. Peanut and tree nut consumption during pregnancy and allergic disease in children—should mothers decrease their intake? Longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:724-32.
- [5] Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health* 2014;9:447-83.
- [6] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-61.
- [7] 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.
- [8] Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238-50.
- [9] Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD006474.