

www.sfpediatric.com



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

Archives de Pédiatrie

Mai 2017 - Vol. 24 - Hors-série 1 - p. 1-175

**Congrès de la Société Française
de Pédiatrie**

Marseille, 17-19 mai 2017



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, 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.fr

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.

Infos vaccins et Infos infectieux :

R. Cohen, Unité Court Séjour Nourrisson, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 avenue de Verdun, 94010 Créteil cedex

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

Archives de pédiatrie (ISSN 0929-693X) 2017 (volume 24) Un an ; 12 numéros. France (TTC) : 567 euros. Voir tarifs complets sur www.elsevier-masson.fr/revue/ARCPED

Adresser commande et paiement à Elsevier Masson SAS, Service Abonnements, 65, 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 - Nicolas Zarjevski. Tél. : (33) 01 71 16 51 38. E-mail : n.zarjevski@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>

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Société par actions simplifiée à associé unique, au capital social de 47 275 384 €. - Siège social : 65, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux. - RCS Nanterre 542 037 031

Cette revue et les contributions individuelles qu'elle contient sont protégées par le droit d'auteur et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation, outre les éventuelles conditions de licence Creative Commons ou d'autres licences d'utilisateur que l'éditeur peut appliquer à un article individuel :

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 n'est pas requise pour la photocopie d'articles publiés sous licence CC BY ni pour les photocopies réalisées à des fins non commerciales conformément à toute autre licence d'utilisateur appliquée par l'éditeur. 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).

Œuvres dérivées

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 ou entreprises. A l'exclusion des articles publiés sous licence CC BY, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution ou de l'entreprise abonnée. Pour les articles accessibles par abonnement ou publiés sous licence CC BY-NC-ND, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toutes autres œuvres dérivées, y compris les compilations et les traductions.

Stockage ou utilisation

À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus ou de ce qui peut être prévu dans une licence d'utilisateur applicable, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, stockée dans un système de sauvegarde ou transmise sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Autorisations

Pour obtenir des informations sur la manière d'obtenir des autorisations, veuillez visiter la page www.elsevier.com/permissions. Vous pouvez envoyer vos demandes à l'adresse permissionsfrance@elsevier.com.

Droits conservés des auteurs








Les auteurs peuvent bénéficier de droits supplémentaires sur leurs articles tels que définis dans leur contrat avec l'éditeur (plus d'information sur la page <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Avertissement

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

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

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Congrès de la Société Française de Pédiatrie

Marseille, 17-19 mai 2017

SOMMAIRE

TR1 – Douleur abdominale fonctionnelle

Modérateurs : M. Bellaïche, A. Fabre

- * Douleur abdominale fonctionnelle, tous les chemins mènent à Rome. Épisode IV
M. Bellaïche
- 1 Migraine abdominale et « brain gut axis »
J.-C. Cuvellier
- 3 Prise en charge de la douleur dans les douleurs abdominales fonctionnelles
C. Mareau

TR2 – Gestion de l'urgence chez l'immunodéprimé

Modérateurs : F. Angoulvant, V. Barlogis

- 4 Urgences infectieuses chez les enfants sous biothérapies dans le cadre d'une maladie inflammatoire
K. Retornaz*, A.-L. Jurquet, C. Rebelle
- 6 Neutropénie fébrile de l'enfant traité pour un cancer : quelle prise en charge en urgence ?
F. Dubos
- * Prise en charge du patient allogreffé en réanimation
F. Michel

TR3 – Alimentation déviante de l'enfant

Modérateurs : F. Askenazy, R. De Tournemire

- 8 Orthorexie : alimentation normale ou déviante ?
N. Sahuc
- 10 Le trouble de la prise alimentaire évitant/restrictif ou ARFID : origines et actualité
C. Doyen
- 12 Quand l'orthorexie ou l'ARFID tournent mal
C. Chabot, A. Wiedemann, N. le Duigou, F. Feillet

TR4 – Nouvelles méthodes de pédagogie, d'enseignement en pédiatrie

Modérateurs : M. Bacquet, D. Drummond

- * Apprentissage par l'entrepreneuriat
C. Monteil
- * Réalité virtuelle et augmentée
A. Tesniere
- 14 L'e-learning comme un instrument pédagogique
O. Palombi

TR5 – Parasitoses (hors paludisme)

Modérateurs : P. Minodier, F. Sorge

- 15 Hyperéosinophilie sanguine et parasitoses
P. Imbert
- 16 Diarrhées parasitaires chez l'enfant
A. Faye
- 21 Bilharzioses : chez quel enfant les rechercher ?
C. Leblanc
- 23 Apport des tests de diagnostic rapide en parasitologie : intérêt et limites
S. Houzé

TR6 – Nutrition et handicap

Modérateurs : T. Billette De Villemeur, B. Chabrol

- 25 Prise en charge nutritionnelle de l'enfant polyhandicapé
D. Ley, M. Gottrand, F. Gottrand
- 29 La nutrition comme traitement dans le handicap neurologique
T. Billette De Villemeur
- 31 Obésité et handicap
B. Dubern
- * Calcium et handicap
J.-P. Salles

TR7 – Les traitements modernes de l'allergie et de l'asthme

Modérateurs : G. Lezmi, A. Chauveau

- 32 L'immunothérapie spécifique par voie orale en allergie respiratoire
A. Carsin
- 34 Les anti-IgE et anti-interleukines
L. Giovannini-Chami
- 35 L'induction de tolérance dans l'allergie alimentaire
A. Chauveau

TR8 – Ces adolescents douloureux qui nous mobilisent

Modérateurs : C. Mareau, B. Tourniaire

- 38 Place de l'orthopédie pédiatrique dans la douleur de l'adolescent
M.-C. Maximin
- 39 Les enjeux de la prise en charge de cet être complexe en centre
C. Mareau

* Texte non parvenu

- 41 Prise en charge en médecine physique et réadaptation
C. Bertera-Blanchard
- * La douleur face à l'adolescence
G. Bronsard

TR9 – Formation des pédiatres à l'éthique

Modérateurs : *H. Chappuy, P. Foucaud*

- * Existe-t-il une Ethique particulière « des » et « pour » les pédiatres ?
C. Herve
- * Ethique et Pédiatrie de ville
J. Cheymol
- 42 Marcheurs aux pieds nus sur une terre sacrée : repères et outils pour penser la relation de soin en pédiatrie
D. Davous

TR10 – L'enfant, le pédiatre et le terrorisme

Modérateurs : *G. Picherot, P. Foucaud*

- 44 L'enfant, le pédiatre et le terrorisme
J.-L. Chabernaude, N. Lode
- 46 Prise en charge hospitalière des enfants victimes de l'attentat de Nice
H. Haas, P. Babe, D. Demonchy, J. Breaud, A. Fernandez, G. Brezac, A. Dupont, F. Zennaro, A. Tran, F. Solla
- 48 Prise en charge de la population pédiatrique psycho-traumatisée à la suite de l'attentat terroriste du 14 juillet 2016 à Nice, en France
F. Askenazy, L. Chauvelin
- * Comment parler des attentats à nos enfants ?
M. Rufo

TR11 – Médecine de précision des cancers : mythe ou réalité ?

Modérateurs : *D. Valteau-Couanet, G. Michel*

- 52 Opportunités et défis de l'intégration de la caractérisation moléculaire intégrative dans des stratégies de traitement innovantes en oncologie pédiatrique
G. Schleiermacher
- * Médecine de précision et développement de nouveaux médicaments pour les enfants atteints de cancers
G. Vassal
- 53 Les apports des sciences sociales sur la médecine de précision
J.-C. Dupont

TR12 – Pédiatrie médico-légale : reconnaissance d'une spécificité dans la prise en charge médico-légale de l'enfant et de l'adolescent

Modérateurs : *M. Balençon, F. Paysant*

- 55 Les enfants d'abord ? À la recherche d'un dénominateur commun entre pédiatrie et médecine légale
R. Juston

- 57 Thanatologie de l'enfant : une activité au service du vivant
C. Rambaud, C. Garnier-Jardin
- 58 Comment conjuguer nos forces : le modèle des unités hospitalières spécialisées en protection de l'enfance
N. Vabres

TR13 – Prise en charge au quotidien de l'insuffisance respiratoire chronique de l'enfant

Modérateurs : *A. Hadchouel, C. Thumerelle*

- 60 Oxygénothérapie et assistance ventilatoire : organisation pratique dans la vie quotidienne, impact sur la qualité de vie
G. Aubertin
- 62 Prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance respiratoire chronique
B. Dubern
- 64 Quand et à qui proposer la transplantation pulmonaire : aspects éthiques, considérations pratiques, et limites face aux indications théoriques
V. Houdouin

TR14 – Des pédiatres dans des maisons d'adolescents : pour quoi faire ?

Modérateurs : *B. Boudailliez, G. Bronsard*

- * Historique, missions, évolutions actuelles et perspectives
P. Cottin
- 66 Insertion et pratiques du médecin clinicien au sein des MDA : le pédiatre une nécessité
B. Caurier, M. Gastaldi
- 68 De quelle médecine les adolescents peuvent-ils avoir besoin ?
P. Jacquin

TR15 – Les pleuro-pneumonies aux urgences

Modérateurs : *J.-C. Dubus, F. Dubos*

- 70 Qui drainer ? quand drainer ? comment drainer ? Place de la RP, de l'écho, du TDM, de la thoracoscopie
P. Flahaut
- * Quelle antibiothérapie des pleuropneumonies ?
Y. Gillet
- 72 Prise en charge post-urgences, à l'exclusion de l'antibiothérapie et du drainage pleural ? Quel suivi proposer ?
C. Thumerelle

TR16 – Coeur et neurodéveloppement

Modérateurs : *S. Nguyen, C. Ovaert*

- * Devenir neuro-cognitif après switch artériel néonatal pour transposition des gros vaisseaux
D. Bonnet
- * Complications neurologiques des cardiopathies congénitales : quelles informations faut-il donner aux parents ?
E. Cheuret
- * Prévention périnatale des complications neurologiques des cardiopathies congénitales
J. Stirnemann

* Texte non parvenu

- * Physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux : quelle surveillance ?
F. Villega

TR17 – L'épidémiologie pour évaluer sereinement la sécurité des vaccins

Modérateurs : M.-A. Dommergues, M. Chalumeau

- * Les décisions récentes des autorités de santé en vaccinologie pédiatrique
R. Cohen
- * Les notions nécessaires pour comprendre la pharmacoépidémiologie
F. Kaguélidou
- * Sécurité de la vaccination anti-rotavirus
C. Semaille
- * Sécurité de la vaccination anti-papillomavirus
L. Bensouda-Grimaldi

TR18 – Néphropathies iatrogènes

Modérateurs : M. Cailliez, C. Pietrement

- * Mécanismes de la toxicité rénale des médicaments chez l'enfant
E. Bérard
- 74 Rein de l'enfant et chimiothérapie
F. Nobili
- 75 Toxicité des AINS et des IPP
T. Ulinski

TR19 – Gestion des premières crises d'épilepsie

Modérateurs : M.-L. Moutard, N. Villeneuve

- * Aux Urgences Pédiatriques : identifier les patients qui auront besoin d'examen complémentaires
S. Auvin
- * Que disent les parents ?
S. Nguyen
- * En cabinet libéral
J. Perrier
- * Les recommandations chez l'adulte
L. Vaugier

TR20 – Les syndromes auto-inflammatoires

Modérateurs : A. Pagnier, K. Retornaz

- 77 Les syndromes auto-inflammatoires : conduite à tenir, prise en charge clinique
A. Carbasse, G. Sarrabay, S. Georgin-Lavialle
- 80 Les syndromes auto-inflammatoires : diagnostic génétique
G. Sarrabay
- 82 La transition dans les maladies auto-inflammatoires
S. Georgin-Lavialle, V. Hentgen

TR21 – Hypercholestérolémie

Modérateurs : R. Reynaud, F. Feillet

- * Hypercholestérolémie de l'enfant : aspects génétiques
C. Boileau
- * Pourquoi et comment dépister les hypercholestérolémies de l'enfant ?
J.-P. Girardet
- 84 Prise en charge des hypercholestérolémies familiales : recommandations récentes
F. Labarthe, M. Tardieu, A. Sabard, B. Lefort

TR22 – Les études observationnelles pour l'évaluation d'une intervention néonatale

Modérateurs : R. Carbajal, P. Truffert

- * Intérêt et limites des études observationnelles pour évaluer une intervention
P.-Y. Ancel
- * Allaitement et développement
J.-C. Roze
- * Évaluation des déterminants de la prescription de la corticothérapie postnatale en Europe chez les prématurés nés avant 30 semaines d'aménorrhée. Étude de cohorte EPICE
P. Tuffert
- * Douleur néonatale et avenir neuro-développemental
R. Carbajal

TR23 – Durée des antibiothérapies

Modérateurs : Y. Gillet, P. Minodier

- 86 Pourquoi raccourcir les traitements antibiotiques ?
E. Launay
- * Quelle sont les certitudes en terme de durée d'antibiotiques dans les infections courantes ?
R. Cohen
- * Durée de traitement dans les infections sévères
E. Grimprel

TR24 – Le microbiote

Modérateurs : G. Letellier, L. Giovannini-Chami

- * Rôle du microbiote dans l'asthme et l'allergie
G. Lezmi
- * Liens entre le microbiote et l'obésité / le syndrome métabolique
H. Blottière
- * Microbiote et poids : de l'obésité à la maigreur
J. Lemale

TR25 – Faut-il réévaluer le rapport bénéfice-risque des AINS dans le traitement de l'inconfort des affections fébriles ?

Modérateurs : C. Delacourt, F. Dubos

- * Niveau de preuve des principales complications alléguées des AINS : hémorragies digestives, surinfections bactériennes, insuffisance rénale
M. Chalumeau
- * Efficacité et sécurité des alternatives aux AINS
H. Chappuy

* Texte non parvenu

- * Synthèse et recommandations pour la pratique clinique
J.-M. Treluyer

TR26 – Les croissances : rein/os/et courbes de pression artérielle

Modérateurs : R. Hankard, F. Labarthe

- * La croissance des premiers mois, un déterminant de la pression artérielle de l'enfant
M. Taine
- * Croissance rénale
R. Vieux
- * Croissance du crâne
F. Di Rocco

TR27 – Bilan de 40 ans de dépistage en France

Modérateurs : J. Sarles, M. Roussey

- 88 Le dépistage néonatal des maladies métaboliques en France : où en est-on en 2017 ?
F. Feillet, A. Wiedemann
- 90 Devenir des enfants avec un diagnostic de mucoviscidose révélé par le dépistage néonatal national 2003-2014
A. Munck, C. Dehillotte, D. Delmas, L. Lemonnier, V. Colomb, M. Roussey
- 93 Bilan de 40 ans de dépistage en France : drépanocytose
C. Pondarré, I. Thuret, A. Kamdem, C. Arnaud, S. Verlhac, C. Jung, I. Hau, F. Madhi, C. Fourmaux, S. Biscardi, R. Epaud, F. Bernaudin
- 94 Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales en France : bilan de 20 ans d'activité
F. Huet, C. Bensignor, J.-V. De Monleon, M. Bournez

TR28 – Actualités des pathologies plaquettaires en 2017

Modérateurs : Nathalie Aladjidi, G. Leverger

- * Quand et comment écarter un faux PTI ?
H. Chambost
- 96 Thrombopénies héréditaires et hémopathies malignes
P. Saultier M. Poggi, C. Falaise, G. Michel, H. Chambost, M.-C. Alessi
- 98 Place des analogues du récepteur à la thrombopoïétine dans le PTI de l'enfant
M. Pasquet, N. Aladjidi, G. Leverger

TR29 – Actualités vaccinales

Modérateurs : M.-A. Dommergues, I. Hau-Rainsard

- 99 Concertation citoyenne sur la vaccination
F. Vié Le Sage
- 100 Vaccinations : comment convaincre les hésitants ?
M.-A. Dommergues
- * Les nouveautés et actualités pratiques (nouveautés, ruptures, controverses...)
I. Hau-Rainsard

TR30 – Tabac et pédiatrie

Modérateurs : J.-C. Dubus, G. Picherot

- 102 Les moyens d'évaluation de l'exposition au tabac en pédiatrie
N. Simon
- * Tabac in utero et asthme de l'enfant
I. Pin
- * Le sevrage tabagique chez l'adolescent
A.-L. Le Faou

TR31 – Les Maladies Rares en France en 2017

Modérateurs : B. Chabrol, S. Odent

- 104 Évolution du paysage des Maladies Rares en France, les PNMRS
A. Chevrier
- 105 Orphanet : comment, pourquoi, pour qui ?
A. Rath, M. Hanauer, A. Olry, V. Lanneau, S. Maiella, C. Gueydan, M. Arles Soler, C. Rodwell, et al.
- 107 Les maladies rares sur le terrain, la vision de l'expert médical
D. Morin
- * Les patients et leur organisation
M. Auzias

TR32 – L'hospitalisation à domicile de l'enfant

Modérateurs : P. Foucaud, V. Gajdos

- 109 Bronchiolite aigüe : prise en charge en hospitalisation à domicile (HAD)
M. Lorrot, I. Naiim Habib, E. Gorgiel, E. Gasq, A. Foureau, I. Melki, A. Faye, E. Gatbois
- 111 Le nouveau-né en hospitalisation à domicile (HAD)
N. Montjoux, I. Glorieux, C. Casper
- 113 Les soins palliatifs à domicile
M. Schell, A. Bertrand, A. Marcault, V. Veyet, M. Cervos, Y. Devaux

TR33 – Troubles précoces du comportement alimentaire

Modérateurs : A. Bocquet, R. Hankard

- * Les préférences alimentaires des enfants de petit poids de naissance
J.-C. Roze
- 115 Comment gérer la néophobie ?
A. Bocquet
- 117 Conséquences du retard à l'introduction des morceaux dans l'alimentation du nourrisson
B. Dubern

TR34 – Accès aux soins des mineurs migrants en situation précaire

Modérateurs : J. Cheymol, G. Picherot

- 119 L'accueil aux urgences des enfants en difficultés d'accès aux soins
R. Laporte, S. Gaillard, M. Schwartz, G. Noel, P. Minodier, S. Gentile
- 121 La PASS et particularité des mineurs migrants

* Texte non parvenu

Expérience de Nice

P. Babe

- 123 Quel est l'état de santé des jeunes enfants dont les parents utilisent la distribution alimentaire ?
À propos d'un dispositif porté par la PMI de la Métropole lyonnaise et médecins du monde
M.-S. Barthet Derrien, V. Ronzière, C. Capgras

TR35 – Premières recommandations françaises pour la prise en charge de l'ictère du nouveau-né à terme : quel impact dans nos pratiques ?

Modérateurs : O. Baud, A. Cortey

- * Mise en place des recommandations dans une maternité de niveau 2 : retour d'expérience
A. Cavalier
- 125 Ictères et hyperbilirubinémie - tous les nouveau-nés ne sont pas égaux : conséquences pratiques
A. Bedu, M. Domelier, L. Ponthier, F. Mons
- 127 Photothérapie : bases scientifiques pour guider la prescription
A. Cortey, Z. Demir, H. Dahdouh, F. Pernot, K. Lobzhanidze
- * Ictère et retour à domicile : comment sécuriser ?
Ressources et réseau
T. Rakza

TR36 – Les examens complémentaires délocalisés

Modérateurs : H. Haas, F. Angoulvant

- 129 Les examens de biologie délocalisés
F. Angoulvant, A. Aprahamian, A. Rondeau
- 131 Tests de diagnostic rapide aux urgences : lesquels ? Intérêt ? Limites ?
F. Dubos, A. Hochart, S. Bontemps, A. Martinot
- * Écho : le stéthoscope de demain ?
G. Patteau

TR37 – Hypercalcémie

Modérateurs : G. Simonin, F. Albarel

- * Hypercalcémie néonatale : démarche diagnostique et thérapeutique
A. Linglart
- 133 Hypercalcémie néonatale - dosage des métabolites : un nouveau marqueur
A. Molin M. Nowoczyn, M.-H. Read, M. Kaufman, G. Jones, M.-L. Kottler
- 134 Hyperparathyroïdie de l'enfant
A. Lienhardt-Roussie

TR38 – Complications endocriniennes des leucoses

Modérateurs : I. Pellier, R. Reynaud

- * Complications hypophysaires et gonadiques
S. Rossignol
- * Pathologies fracturaires après traitement des leucoses
J.-P. Salles
- * Syndrome métabolique après traitement des leucoses
G. Michel

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

* Texte non parvenu

Migraine abdominale et « brain gut axis »

J.-C. Cuvelier*

Service de Neuropédiatrie, Clinique de Pédiatrie, Hôpital Roger Salengro, rue Emile Laine, Centre Hospitalier Régional et Universitaire, 59037 Lille Cedex, France

1. Introduction

La migraine abdominale (MA) est l'un des *syndromes périodiques susceptibles d'être associés à la migraine* de la 3^e édition de la Classification Internationale des Céphalées (ICHD-3 beta) [1]. Elle évolue par crises, de début et fin brutaux, dont les douleurs abdominales constituent le symptôme prédominant.

2. Approche diagnostique

Les crises sont stéréotypées, survenant à intervalles réguliers, ou de façon sporadique, déclenchées par un stress psychologique, par exemple. Elles comprennent parfois une aura visuelle et/ou sensitive, des troubles de la parole ou une faiblesse musculaire. Les douleurs abdominales sont invalidantes, interfèrent avec les activités quotidiennes, durent plusieurs heures et sont accompagnées de pâleur, de cernes oculaires, de flush et d'anorexie. La douleur est typiquement péri ombilicale (78 %), mais parfois ressentie de façon diffuse (16 %). Souvent décrite comme une simple gêne ou une douleur sourde (60 %), elle peut être à type de coliques (22 %) [2]. Les vomissements sont inconstants et moins sévères que dans le syndrome des vomissements cycliques. La présence de céphalées durant les accès constitue un point de désaccord entre les critères de l'ICHD-3 bêta (Tableau 1) et ceux de Rome-IV : elle exclut le diagnostic de MA pour l'ICHD-3 bêta (qui indique de retenir un diagnostic de migraine sans aura en pareil cas) alors qu'elle correspond au critère 5d des seconds [1,3]. En l'absence de test diagnostique, la MA est un diagnostic d'exclusion. L'examen physique est normal, de même que l'examen et la culture des urines, la biochimie, la numération-formule et le bilan inflammatoire sanguins. Les diagnostics différentiels à éliminer, par les investigations paracliniques appropriées, comprennent : affections digestives, pathologies uro-génitales, tumeur de la fosse postérieure et, en cas d'altération de la conscience, crises épileptiques. Il n'y a ni diarrhée ni constipation dans la MA, à la différence du syndrome de l'intestin irritable. Il existe habituellement des antécédents de migraine soit personnels, soit familiaux. La MA débute à un âge moyen de 7 ans

et le pic de prévalence se situe vers 10 ans [2,4], pour décliner ensuite rapidement. La prévalence estimée chez l'enfant est comprise entre 2,4 % et 4,1 %, avec une prédominance féminine [2,5]. Le suivi sur 10 ans de 54 enfants souffrant de MA a montré la disparition des douleurs abdominales dans 61 % des cas, tandis que 70 % des enfants développaient des céphalées migraineuses typiques, contre 20 % des témoins appariés [6].

3. Prise en charge de la migraine abdominale

Explications, réassurance et règles d'hygiène de vie (repas réguliers, bonne hydratation, bonne hygiène de sommeil, exercice physique modéré, gestion du stress) peuvent résumer le traitement dans un certain nombre de cas. La recherche des facteurs déclenchants (excitation/stress, voyages, jeûne prolongé, manque ou excès de sommeil, exposition à des lumières vives ou scintillantes, activité physique intensive), en vue de leur éviction, est la première mesure à proposer. L'équipe d'Aberdeen propose un régime oligo-antigénique quand la fréquence des crises est ≥ 2 /semaine [4]. L'aide d'un psychologue peut s'avérer bénéfique en atténuant une anxiété associée.

Pendant l'accès, le repos au calme dans une pièce peu éclairée est souvent source de soulagement pour l'enfant. La prise de médicaments par voie orale est souvent entravée par l'anorexie et/ou les vomissements, mais on peut tenter de donner des antalgiques simples et/ou des anti-émétiques, voire du sumatriptan par voie nasale [4].

Le traitement préventif est réservé aux cas ne répondant pas aux mesures prophylactiques non médicamenteuses et dont les symptômes induisent un retentissement fonctionnel notable. Seul le pizotifène a fait l'objet d'études randomisées en double insu contre placebo [7]. D'autres auteurs ont rapporté l'efficacité du propranolol, de la cyproheptadine, de la clonidine et du valproate de sodium [8].

En conclusion, la migraine abdominale est à connaître, en raison de sa prévalence, de l'existence de critères diagnostiques robustes et de traitements efficaces.

*Correspondance :
cuvelier@chru-lille.fr

Tableau 1
Critères diagnostiques de l'ICHD-3 bêta pour la migraine abdominale

A. > = 5 crises de douleurs abdominales répondant aux critères B-D
B. La douleur a au moins 2 des 3 caractéristiques suivantes :
1. Sur la ligne médiane, périombilicale ou mal localisée
2. Sourde ou « légère sensibilité »
3. D'intensité modérée ou sévère
C. Durant les crises, au moins 2 des suivants :
1. Anorexie
2. Nausées
3. Vomissements
4. Pâleur
D. Les crises durent de 2 à 72 heures en l'absence de traitement ou en cas d'inefficacité du traitement
E. Disparition complète des symptômes entre les crises
F. Non attribué à un autre désordre

Références

- [1] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition beta version. *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
- [2] Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child* 1995;72:413-7.
- [3] Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* 2016;150:1456-68.
- [4] Dignan F, Abu-Arafeh I, Russell G. The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child* 2001;84:415-8.
- [5] Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Clinical epidemiology of childhood abdominal migraine in an urban general practice. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:243-8.
- [6] Russell G, Abu-Arafeh I, Symon DN. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Paediatr Drugs* 2002;4:1-8.
- [7] Symon DN, Russell G. Double blind placebo controlled trial of pizotifen syrup in the treatment of abdominal migraine. *Arch Dis Child* 1995;72:48-50.
- [8] Cuvellier JC, Lépine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol* 2010;42:1-11.

Prise en charge de la douleur dans les douleurs abdominales fonctionnelles

C. Mareau*

Pédiatre, Hôpital de la Timone, Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur Chronique, 264, rue Saint Pierre. 13005 Marseille, France

Les douleurs abdominales fonctionnelles sont des douleurs dont le bilan n'a pas permis de retrouver une étiologie organique [1]. Elles touchent 20 % des enfants [2].

Cette absence d'étiologie ne signifie pas absence de douleurs et ne préjuge pas d'une quelconque origine psychogène. Les objectifs principaux de la prise en charge sont de soulager la douleur et de permettre à l'enfant de retourner à ses activités quotidiennes normales [3].

La première partie de la prise en charge des douleurs abdominales fonctionnelles consiste donc à reconnaître et à écouter la souffrance du patient. La réassurance du patient par le médecin est primordiale [4]. Les facteurs aggravants des douleurs abdominales devront être recherchés et traités (hyperacidité, intolérances alimentaires...) [1].

Comme pour toutes les douleurs chroniques et récurrentes, la prise en charge va s'effectuer selon le modèle bio-psycho-social et va être multidisciplinaire. Le modèle bio-psycho-social des douleurs abdominales fonctionnelles est basé sur l'interaction complexe de facteurs génétiques, physiologiques et psychologiques [4].

Les thérapeutiques mises en œuvre seront médicamenteuses et surtout non médicamenteuses. Le choix des traitements s'effectuera en fonction de l'intensité des symptômes, de l'existence de comorbidités psychologiques et du retentissement sur la vie quotidienne (sommeil, absentéisme scolaire...) [3].

Les quatre approches thérapeutiques majeures sont : l'approche diététique, l'approche psychosociale, l'approche pharmacologique et les techniques alternatives [4].

Les études ne permettent pas de mettre en évidence une efficacité significative de l'approche diététique que ce soit par l'exclusion de certains aliments (lactose, fructose...), la supplémentation en fibres [5] ou l'utilisation de probiotiques [2,4].

En revanche, les interventions psychosociales (incluant : éducation parentale, thérapies familiales, thérapies cognitivo-comportementales, relaxation, distraction, hypnothérapie [6], imagerie mentale et biofeedback) ont montré une efficacité certaine et peuvent être utilisées dans la prise en charge des enfants souffrant de douleurs abdominales fonctionnelles [4,7]. Le patient doit également être éduqué pour reprendre une activité physique régulière (éventuellement aidé d'une prise en charge en kinésithérapie) et retrouver un rythme correct de sommeil [1].

Les traitements pharmacologiques sont utilisés fréquemment malgré l'absence d'études retrouvant une efficacité pour la plupart d'entre-eux [2,4,8]. Les traitements les plus étudiés et qui semblent aider certains patients sont les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram) [7,9,10].

Aucune étude n'a été réalisée afin de mettre en évidence une efficacité des techniques alternatives comme l'acupuncture, la chiropraxie, les herbes médicinales [4].

Au final, l'approche thérapeutique doit être adaptée à chaque patient. La prise en charge doit être multidisciplinaire. Les thérapeutiques non médicamenteuses occupent une large place.

Références

- [1] Landry BW, Fischer PR, Driscoll SW, et al. Managing Chronic Pain in Children and Adolescents: A Clinical Review. *PM R* 2015;7:S295-315.
- [2] Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, et al. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2014;103:365-72.
- [3] Miranda A, Sood M. Treatment options for chronic abdominal pain in children and adolescents. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:409-15.
- [4] Chiou E, Nurko S. Management of functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:293-304.
- [5] Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Systematic review of randomized controlled trials: fiber supplements for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Ann Nutr Metab* 2012;61:95-101.
- [6] Vlioger AM, Menko-Frankenhuys C, Wolfkamp SC, et al. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2007;133:1430-36.
- [7] Foisy M, Ali S, Geist R, et al. The cochrane library and the treatment of chronic abdominal pain in children and adolescents: an overview of reviews. *Evid. Based Child Health* 2011;6:1027-43.
- [8] Korterink JJ, Rutten JM, Venmans L, et al. Pharmacologic treatment in pediatric functional abdominal pain disorders: A systematic review. *J Pediatr* 2015;166:424-31.
- [9] Kaminski A, Kamper A, Thaler K, et al. Antidepressants for the treatment of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD008013.
- [10] Campo JV, Perel J, Lucas A, et al. Citalopram treatment of pediatric recurrent abdominal pain and comorbid internalizing disorders: An exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1234-42.

*Correspondance :
cecile.mareau@ap-hm.fr

Urgences infectieuses chez les enfants sous biothérapies dans le cadre d'une maladie inflammatoire

K. Retornaz*, A.-L. Jurquet, C. Rebelle

Service de Médecine Infantile, AP-HM CHU Nord, chemin des Bourrellys 13915 Marseille, France

Les médicaments désignés par le terme de biothérapie ont émergé dans l'arsenal thérapeutique ces 20 dernières années en premier lieu chez les adultes (notamment dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde et des rhumatismes inflammatoires), puis chez l'enfant où leur utilisation s'est rapidement étendue dans la prise en charge des arthrites juvéniles, des pathologies inflammatoires intestinales, des uvéites, des maladies dites auto-inflammatoires, de certaines connectivites ou vascularites, du psoriasis... S'ils se sont si rapidement imposés dans l'arsenal thérapeutique c'est qu'ils ont prouvé leur efficacité dans des situations où il n'existait pas ou peu de solutions médicamenteuses (avant l'utilisation des biothérapies dans les arthrites juvéniles par exemple l'arsenal thérapeutique pédiatrique était assez limité et reposait quasiment exclusivement sur les anti-inflammatoires non ou stéroïdiens et quelques immunosuppresseurs, parfois sans grande efficacité dans des formes sévères pourvoyeuses de séquelles diverses et handicap). Le développement de ces médicaments a pu avoir lieu grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de certaines maladies ainsi que des progrès biotechnologiques en général. En effet ces biothérapies ont et sont actuellement développées après identification d'une cible clé dans le développement de la maladie (cytokine et/ou son récepteur, chemokine, anticorps...) sur laquelle on développe un anticorps monoclonal, un analogue du récepteur ou une molécule chimérique ayant pour vocation de restaurer, amplifier ou au contraire atténuer la réponse du système immunitaire.

Corolaire de la complexité de ces nouvelles stratégies thérapeutiques, la terminologie qui les désigne est multiple et variée : biothérapie, bio médicament, médicament biologique, thérapie ciblée... (« biologics », biological DMARD, targeted theraps... chez nos confrères anglosaxons).

La plupart des biothérapies auront pour cible dans le cadre de l'inflammation des voies ou parties de voies communes avec l'immunité naturelle impliquée dans la réponse aux infections, c'est le cas pour le TNF-alpha, les interleukines 6,12 et 23, les récepteurs de l'Il-1 alpha et Beta par exemple [1].

Assez rapidement chez l'adulte l'utilisation des premiers anti-TNF dans les études de suivi va mettre en évidence un risque accru de réactivation d'infections mycobactériennes (tuberculose latente) et virales (Hépatites B, C ainsi que VZV) conduisant à des recommandations strictes de dépistage systématique avant traitement (contre-indication définitive ou provisoire selon possibilités thérapeutiques). Si initialement le risque pour d'autres types d'infections semblait assez minime, les études de cohorte ont néanmoins objectivé un sur-risque d'infections sévères (infections respiratoires hautes ou basses, infections urinaires, sepsis) indéniable pour certaines molécules (antiTNF, Anakinra) moins évident pour d'autres (abatacept...), pour pratiquement toutes les molécules des descriptions d'infections considérées comme opportunistes (fongiques, parasitaires, autres mycobactéries) ont été signalées sans qu'il soit possible de déterminer pour toutes ces situations la responsabilité unique de la biothérapie (maladie sous jacente, co-morbidités, thérapeutiques associées). Certains cas d'évolutions fatales attribuées à une infection ont été rapportés [2,3].

Ces complications infectieuses outre les risques d'évolution défavorables, vont entraîner la nécessité d'un traitement spécifique ainsi qu'une discussion sur la possibilité de poursuivre ou non la biothérapie (rapport bénéfique/risque).

Si beaucoup de connaissances au sujet des complications infectieuses sous biothérapies ont été acquises grâce aux grandes cohortes de malades adultes, la constitution de registres de suivis d'enfant sous biothérapie en Europe et dans le monde permet actuellement de mieux aborder les différents risques.

Chez l'enfant comme chez l'adulte :

- Le risque global d'infection sous biothérapie semble dépendre de la molécule utilisée, des traitements immunosuppresseurs associés ou non ainsi que de la maladie inflammatoire sous-jacente.
- Le risque réel d'infection en particulier d'infections sévères est probablement sous-estimé ou mal apprécié dans les essais thérapeutiques (faible nombre de patients, durée courte) et mieux appréhendé dans les études de cohortes, de suivi ou en « vie réelle ».
- Des mesures préventives spécifiques peuvent minimiser le risque infectieux (dépistage systématique des tuberculoses maladies et infections, vaccinations préventives quand possibles...) [4].

*Correspondance :
karine.retornaz@ap-hm.fr

- Certains risques infectieux rares mais réels sont mis en évidence tardivement (exemple de l'histoplasmosis dans certaines zones géographiques) et nécessitent donc un système de repérage efficient afin de proposer des mesures correctrices quand elles sont possibles.
- La considération de la demi-vie souvent longue de ces biothérapies pose le double problème de la modification dans la présentation clinique de certaines infections ainsi que le caractère illusoire le plus souvent de pouvoir suspendre le traitement en cas de survenue d'une infection.

Chez l'enfant encore plus que chez l'adulte l'appréhension d'un risque peut-être rare, peut-être tardif mais peut-être irrémédiable existe (description de cas de LEMP et rituximab, cancérogenèse ?), pour le moment l'absence de recul suffisant dans l'utilisation de ces médicaments ne permet pas de réponse définitive.

Chez l'enfant se posent un certain nombre de questions spécifiques : l'enfance est l'âge naturel de nombres de primo-infections virales, ainsi que celui d'une susceptibilité accrue à certains pathogènes bactériens invasifs communautaires ; il est aussi celui de l'acquisition progressive du répertoire immunologique, quels sont les impacts possibles de molécules interférant avec l'immunité innée dans ce contexte ? [5,6]

Nous essayerons d'aborder successivement les différentes biothérapies actuellement utilisées de façon reconnue chez l'enfant :

- Anti-cytokines comprenant les anti-TNF (infliximab, adalimumab et etanercept), les anti-IL1 (anakinra, canakinumab), les anti-IL6 (Tocilizumab)
- Agents anticellulaires des lymphocytes B (rituximab) et des lymphocytes T activés (abatacept).

En focalisant l'analyse sur les connaissances globales des risques infectieux ce qui permettra de rappeler les mesures générales de bonne pratique : dépistage des infections (aigues, chroniques, récidivantes, latentes) ou de certains contagions avant toute instauration, mise à jour des vaccinations inactivées, vaccination antigrippale, discussion d'une vaccination anti varicelle et/ ou ROR si le délai le permet... Mais aussi et surtout en essayant de détailler certaines spécificités de l'enfant soit dans le type d'infection présenté, soit dans leur évolution [7,8,9].

Conclusion

Après les premières années d'utilisation des biothérapies dans le domaine des maladies inflammatoires pédiatriques, il est pos-

sible de dire qu'après le stade d'espoir thérapeutique l'évolution actuelle peut être qualifiée de véritable révolution. Les profils de sécurité généraux assez rassurants des biothérapies, l'efficacité réelle dans des situations antérieurement vouées à une évolution handicapante entraînent une utilisation de plus en plus fréquente. Ceci ne doit pas conduire à oublier certaines mesures de prudence dans l'indication de ces traitements.

Les risques infectieux qu'ils soient clairement identifiés ou simplement suspectés doivent inciter à maintenir une surveillance systématique des enfants sous biothérapie, mais aussi à communiquer largement autour de ces nouveaux traitements non seulement avec l'ensemble des médecins et agents de santé impliqués dans leur prise en charge, mais aussi avec les enfants eux-mêmes et leurs parents (intérêt des programmes d'éducation thérapeutique).

Références

- [1] Davis HD and AAP Committee on infectious diseases. Infectious Complications with the use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20161209.
- [2] Stoll ML, Gotte AC. Biological therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Lessons from the adult and pediatric experiences. *Biologics* 2008;2:229-52.
- [3] Smith E, Foster H, Beresford MW. The development and assessment of biological treatments for children. *Br J Clin Pharmacol* 2014;79:379-394
- [4] Guillaume-Czitrom S, Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), Section de la Société Française de Rhumatologie (SFR) Octobre 2012. Pédiatrie et Biothérapies, Fiches pratiques, CRI.net
- [5] Woerner A, Ritz N. Infections in children treated with biological agents. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:284-8.
- [6] Beukelman T, Xie F, Baddley JW et al. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1384-9.
- [7] Verazza S, Davi S, Consolaro A et al. Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1083 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016 14:68.
- [8] Tarkiainen M, Tynjala P, Vahasalo P et al. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology* 2015;54:1170-76.
- [9] Davies R, Southwood TR, Kearsley-Fleet L et al. Medically significant infections are increased in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2487-94.

Neutropénie fébrile de l'enfant traité pour un cancer : quelle prise en charge en urgence ?

F. Dubos^{1,2,*}, M. Delebarre^{1,2}, F. Mazingue³, M. Lagrée¹, A. Martinot^{1,2}

¹Univ. Lille, CHRU Lille, Urgences pédiatriques & maladies infectieuses, Hôpital R. Salengro, Lille, France

²Univ. Lille, EA2694, Santé publique : épidémiologie & qualité des soins, Lille, France

³CHRU Lille, Service d'hématologie pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France

1. Introduction

En France, près de 1500 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chez l'enfant de 0-14 ans chaque année. Parmi ces cancers, 30 % sont des leucémies (dont 78 % de leucémies aiguës lymphoblastiques), 22 % sont des tumeurs cérébrales, 12 % des lymphomes, 9 % des neuroblastomes, 6 % des néphroblastomes et 6 % des tumeurs osseuses. Les protocoles de traitement ont évolué ces dernières années vers une intensification thérapeutique pour les tumeurs les plus agressives ; ces modifications sont à l'origine d'une amélioration de la survie à 5 ans, mais aussi d'une augmentation de la fréquence et de la durée des épisodes de neutropénie fébrile (NF) post chimiothérapie qui constitue l'un des principaux facteurs de risque de complications infectieuses. Le pronostic des neutropénies fébriles (NF) post-chimiothérapie de l'enfant a été amélioré par une antibiothérapie à large spectre systématique. Cependant des infections sévères ne surviennent que dans 15 à 25 % des cas. Or, les conséquences d'un traitement antibiotique prolongé, parentéral, systématique des épisodes de NF sont : un nombre élevé d'hospitalisations et de prescriptions antibiotiques pouvant induire des sélections microbiennes, des effets indésirables des traitements antibiotiques, une sélection de résistances bactériennes, un coût élevé et des conséquences psychologiques secondaires aux hospitalisations prolongées et répétées.

Il a été recommandé en 2012 de faire évoluer la prise en charge des NF post-chimiothérapie de l'enfant en tenant compte du risque infectieux à l'aide de règles de décision clinique (RDC).

2. Recommandations pratiques

Les recommandations internationales sont de pratiquer des hémocultures sur le cathéter central et en périphérie de façon concomitante, éventuellement une culture d'urine et une radiographie thoracique en cas de point d'appel, et de traiter selon le niveau de risque. Si le patient est classé à haut risque :

utiliser une monothérapie empirique active sur le *Pseudomonas*. La bithérapie avec un aminoside ou un glycopeptide ne doit être réservée qu'aux patients cliniquement instables, si une infection à germe résistant est suspectée ou si le taux de résistance dans le centre est élevé. Si le patient est classé à bas risque : un traitement ambulatoire initial ou secondaire peut être proposé avec une infrastructure de suivi adaptée permettant une surveillance ambulatoire attentive. Une antibiothérapie orale est possible si ce traitement est toléré par l'enfant. Le traitement doit être réévalué 24 à 72 h plus tard. De façon générale, il peut être stoppé si l'enfant est apyrétique depuis au moins 24 h, montre des signes de sortie d'aplasie et si ses hémocultures sont négatives à H48. Pour les patients classés à bas risque l'arrêt du traitement antibiotique à H72 peut être proposé si les hémocultures sont négatives et si l'apyrexie est obtenue depuis au moins 24 h, indépendamment de la sortie d'aplasie, en maintenant un suivi attentif. En cas de bithérapie initiale avec évolution favorable, une monothérapie anti-bacille gram négatif peut être poursuivie. Une escalade thérapeutique doit être proposée pour le patient devenant septique.

3. Allègement thérapeutique et conditions de réalisation

Plusieurs centres, en France comme à l'étranger proposent déjà un allègement thérapeutique avant la publication de ces recommandations internationales. Au Canada 82 % des centres en proposaient, 66 % en Australie, 55 % en France et 29 % au Royaume-Uni. Ces allègements différaient d'un centre à l'autre selon des critères empiriques, issus de l'expérience du clinicien et peu reproductibles. Sur les 30 centres français, il a été objectivé 11 combinaisons antibiotiques différentes à l'origine de 42 algorithmes de prise en charge différents. L'allègement proposé dans 17 centres était un relais oral, une désescalade du traitement IV voire un arrêt précoce du traitement, en hospitalisation ou en ambulatoire.

*Correspondance : francois.dubos@chru-lille.fr

4. Règles de décision utiles pour la pratique

Pour permettre cet allègement thérapeutique, il est recommandé d'utiliser une stratégie d'évaluation du risque infectieux basé une règle de décision clinique (RDC) validée sur la population des patients que nous prenons en charge. Plusieurs RDC ont été publiées afin de standardiser, sur des critères validés, la distinction du risque d'infection sévère. Il a été montré par plusieurs auteurs les limites, d'ordre méthodologique principalement, et l'insuffisance de la plupart des RDC. Une évaluation standardisée de la méthodologie de construction de ces règles, a montré que les critères de développement d'une RDC étaient respectés dans 71 % des cas (médiane). Une seule RDC suivait tous les standards méthodologiques, avait atteint le plus haut niveau d'évidence, et réduisait les coûts sans augmentation de morbi-mortalité dans le groupe avec allègement thérapeutique. Mais sa population de construction était trop différente de la nôtre pour que cette RDC soit reproductible sur notre population.

Afin d'avoir une RDC performante et permettre l'allègement thérapeutique recommandé, une nouvelle RDC a été construite et validée chez des enfants français. Un arbre de décision a été construit et utilisé en validation interne pour différencier le risque d'infection sévère avec pour première dichotomie le type de cancer ($n = 539$, dont 111 infections sévères [20,6 %]). Les autres variables de cet arbre sont pour les tumeurs solides l'âge de l'enfant, la procalcitonine, le niveau de fièvre et la chimiothérapie à bas risque d'aplasie profonde et prolongée. Pour les cancers hématologiques il s'agit de l'âge, de la procalcitonine, de la CRP, de la fièvre et des données de l'hémogramme. Pour les patients avec une tumeur solide cette RDC avait une sensibilité (Se) de 96 % (IC95 % : 81-100), une spécificité (Sp) de 56 % (IC95 % : 49-63) et un rapport de vraisemblance négatif (RVN) à 0,07 (IC95 % : 0,01-0,48), et pour ceux avec un cancer hématologique, une Se de 99 % (IC95 % : 92-100), Sp de 50 % (IC95 % : 43-58) et RVN à 0,03 (IC95 % : 0,004-0,19). La validation nationale multicentrique s'est déroulée sous l'égide de la Société Française

des Cancers de l'Enfant (SFCE) de janvier 2012 à mai 2016. Un total de 1806 épisodes a été inclus dont 332 infections sévères (18,4 %). L'application de la RDC a été faite *a posteriori* avec des performances équivalentes à celles obtenues sur les populations de construction et de validation interne.

5. Conditions nécessaires à l'application de cette RDC française

La réalisation d'une étude d'impact est nécessaire afin de valider la performance de la RDC et montrer son utilité en pratique courante. Il est nécessaire au préalable, et sous l'égide de la SFCE, d'harmoniser la définition de la neutropénie fébrile à l'échelle nationale, et de proposer un cadre commun de prise en charge des NF précisant le(s) type(s) d'allègement thérapeutique dans cette étude d'impact comme dans le futur, pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients classés à bas risque.

6. Conclusion

La prise en charge des NF post-chimiothérapie de l'enfant est à un tournant. La validation finale de cette nouvelle RDC, à partir d'une étude d'impact multicentrique nationale doit permettre d'aider le clinicien dans sa décision d'alléger la prise en charge des NF de l'enfant et au final d'améliorer les conditions de vie de l'enfant cancéreux sans prendre de risque pour lui. L'identification d'une étiologie virale respiratoire à la fièvre pourrait aussi aider à limiter les prescriptions antibiotiques et les durées de séjours de ces enfants.

Références

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

Orthorexie : alimentation normale ou déviante ?

N. Sahuc*

Cabinet de Diététique, 61 Rue des Tilleuls, 30900 Nîmes, France

La proposition du titre concernant la discussion, autour de l'orthorexie, positionne le débat directement sur la sphère de l'alimentation. L'alimentation peut-être approchée par diverses disciplines et dans un premier temps, observons l'alimentation sous l'angle de la sphère morale, puis dans un second temps, explorerons cette question sous l'angle de la nutrition. Avant la synthèse et la proposition de soins, un détour par le champ de la psychiatrie sera nécessaire pour éviter tout oubli. Avant que l'on se nourrisse par soi-même, nous sommes éduqués par nos pairs sur les prises alimentaires. Des prescriptions alimentaires sont faites par l'entourage et la médecine permettant le bon développement du corps avec des règles de « savoir-vivre » pour partager un repas en société. Cette éducation va aussi régir d'autres aspects du comportement alimentaire comme les heures de repas, le grignotage, le fait de ne pas finir son assiette, de se resservir... la gestion des plaisirs. Ces prescriptions régissent un vivre ensemble, niant la singularité et les sensations du corps, de son rythme et du vivant. Plus précisément, la morale part du principe que tous les corps sont identiques, qu'ils peuvent être régis sous les mêmes codes, et de manière implicite, tend vers l'idée que le corps est donc maîtrisable, contrôlable. La nutrition, poussée par la vision hygiéniste de la santé, emprunte l'idée que la volonté est la base de la santé du corps. Les prescriptions hygiénistes, accentuées par la campagne « manger-bouger », définissent le prescripteur dans la figure du moralisateur, qui par cette posture s'en exclut. Sur le plan nutritionnel, les aliments vont donc être prescrits selon les « bons » choix alimentaires pour la « bonne » santé permettant de protéger, grâce à un spectre large de conseils, de lutter contre diverses pathologies ou co-morbidités liées aux « mauvais » choix. La notion de « bon/bien », « mal/mauvais » sont confondus. La nutrition avec sa conception du corps humain, réduisant le corps à une machine moléculaire, et par ses découvertes scientifiques, font porter un nouveau regard sur les aliments que nous consommons. Les découvertes viennent remettre en cause des faits de sciences, affirmés comme des « vérités », modifiant le processus des choix alimentaires [1]. Ces faits nouveaux de sciences peuvent aider ou compliquer le choix alimentaire. En plus du discours classique sur la préoccupation de l'image du corps et du désir de

perdre du poids, il vient un autre discours sur le plan de la qualité alimentaire et de la santé affectant le libre choix.

Relayé par de nombreux articles dans la presse et sur les sites internet, le discours ambiant est modifié par les divers scandales sanitaires, générant une angoisse et une défiance concernant la consommation des aliments dits « transformés ». Il y a une tendance au déplacement de la norme de santé, ne relevant plus que de la prévention, des pathologies liées à la malnutrition classique telle que l'hypercholestérolémie, du diabète, poussé par le risque de cancer, d'intoxication/d'empoisonnement (lait, gluten,...), un respect des droits des animaux (une sphère philosopho-écologique) vers de nouvelles habitudes ou façon de nourrir le corps.

Dans tout ce contexte ambiant, l'individu voit s'effondrer ses habituels points de repères en alimentation, en politique de santé, pouvant être à l'origine d'un repli identitaire et désormais communautaire : « véganisme » et/ou l'alimentation dite « bio ». Récemment, le respect des droits des animaux prenant place dans le débat, sur la base de la condition animale et de sa souffrance, on pointe une nouvelle inflexion du comportement alimentaire [2]. Au regard de tous ces faits dans notre société, l'individu tente de reprendre le dessus sur un corps, par son alimentation, afin de faire face à ces grands chamboulements que sont les scandales sanitaires, pharmaceutiques, d'une médecine et d'une science toujours tendues par la réification, alors que le corps moderne [3] devient pour l'individu, un symbole et l'expression de sa liberté, dans lequel « l'écoute » est la colle entre un corps personnifié et un raisonnement. L'orthorexie en ce sens, serait un raisonnement poussé à l'extrême dans les dimensions nutritionnelles, un glissement vers une confusion « bon/bien », « mauvais/mal », de la prévention, pour garantir la bonne santé du corps, avec une éthique inclinée vers un monde dit « sensible », un respect de la vie en chaque être et de l'écologie. Dans un trouble alimentaire, l'attitude alimentaire de l'individu, dans son désir de perdre du poids, de contrôler ou maîtriser son corps (l'obstination est plus le problème que la maîtrise), confondant le corps avec ses caractéristiques (poids et image du corps), va créer un vrai retentissement sur sa qualité de vie. Par exemple, l'individu ne peut plus manger hors de son foyer ou seulement à la condition d'apporter toute sa nourriture. Cela ne reste pas une caractéristique suffisante pour parler de trouble du comportement alimentaire car d'autres pathologies, comme la maladie coeliaque, impose une hygiène alimentaire spécifique. La dimension psychiatrique devra évaluer et permettre

*Correspondance :
sahuc.nicolas@gmail.com

un diagnostic différentiel. Si les motivations alimentaires sont sous-tendues par une problématique de désir de perte de poids ou d'image corporelle, en dehors d'un indice masse corporelle inférieur à 20, alors cette caractéristique penche en faveur d'un trouble alimentaire. Lors de l'évaluation les questionnaires habituellement utilisés, telle que l'E.A.T.-50, et en premier lieu la S.C.O.F.F. permettront de faire un tri dans la possible présence d'un trouble alimentaire avéré ou sous-jacent. Sur le plan de la nutrition, deux points me semblent essentiels à vérifier. Le premier concerne une erreur logique, confondant le corps avec ses caractéristiques physiques. Cette confusion opère le glissement d'une réflexion scientifique depuis la réflexion « synthétique », basée sur le vivant, vers la réflexion « analytique » régissant les objets inertes (en l'occurrence le poids). À cela vient s'ajouter, toutes les années de régimes, prescrits de manière non-éthique (scandale du médiateur® et autres régimes protéinés). Le travail nutritionnel sera de corriger cette erreur de logique et sur le plan énergétique, une explication des besoins par une diététique explicative et non prescriptive. Il sera bon de rappeler que le corps ne peut être résumé à l'écoute des sensations puisque c'est une condition insuffisante pour répondre aux besoins du corps. Deuxièmement, le rappel sur les conséquences d'un corps dénutri, créant de nouvelles normes biologiques [4], entraînent des adaptations physiologiques, par exemple, la disparition de la faim tout comme l'apparition du désir sucré en fin de journée. Le calcul de la ration énergétique devra être comparé aux besoins de l'individu et en cas de refus d'une alimentation plus énergétique cela validera un des critères rencontré dans les troubles alimentaires.

Pour compléter les orientations de soins, la philosophie, sur le plan éthique, est une réflexion majeure. Aujourd'hui, l'éthique

est allègrement confondue avec la posture. Souvent l'éthique de nos contemporains, sans passer par les études de philosophie, font l'économie de la critique comme de la réflexion, conduisant à ne produire que des croyances et des opinions. Dans le cas de l'orthorexie, comme la posture « vegan » ou celle de la « défense des animaux », des arguments pourront être présentés pouvant conduire à un « désaccord éthique » ou au mieux à une prise de conscience. À ce jour, il me semble difficile de conclure à un trouble alimentaire car les choix alimentaires du personnel, d'une idée de la liberté d'agir envers soi-même, ne relevant pas d'une attitude morale envers-soi. Il y aurait donc une distinction entre un agir moral, comprenant l'humanité en soi, permettant un vivre ensemble, avec un agir envers soi non appuyée sur l'humanité en soi. Les soignants sollicités face à cette difficulté devront diriger le soin vers le soulagement des souffrances, un apprentissage de l'esprit critique face aux informations relayées par les sites internet et une réflexion nutritionnelle laissant de côté le concept de guérison d'une maladie. Le but, il me semble est de discuter de la notion de liberté de l'individu alors qu'une personne de type orthorexique est-elle aussi libre qu'elle le croit ?

Références

- [1] Richard Shepherd and Monique Raats The psychology of food choice, Ed. CABI Paperback 2010, p. 8.
- [2] Richard Shepherd and Monique Raats The psychology of food choice, Ed. CABI Paperback 2010 p. 4.
- [3] Le Breton D. Anthropologie du corps et modernité. Ed. Puf 4^e Ed. : 2005.
- [4] Canguilhem G. Le normal le pathologique. 12^e Ed. Quadrige : 2013.

Le trouble de la prise alimentaire évitant/ restrictif ou ARFID : origines et actualité

C. Doyen*

Pédopsychiatre, Chef du Service de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre Hospitalier Sainte Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France

En 2013, l'American Psychiatric Association a publié la 5^e version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) et pour les spécialistes des troubles du comportement alimentaire (TCA) de l'enfant et de l'adolescent, les critères diagnostiques de l'anorexie mentale (AM) sont plus adaptés sur le plan du développement pour les sujets les plus jeunes [1]. Cette classification propose une nouvelle sous-catégorie diagnostique appelée « Restriction ou Évitement de l'Ingestion d'Aliments », traduction difficile de « *Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder* » ou ARFID (pour simplifier la lecture cet acronyme sera utilisé dans la suite de l'article). L'introduction de cette catégorie diagnostique est une avancée car les systèmes nosographiques, qu'il s'agisse des versions antérieures du DSM ou de la CIM, souffraient d'imprécision concernant les TCA de l'enfant et de l'adolescent en dehors du champ de l'anorexie mentale et de la boulimie nerveuse (BN) [2]. De fait, environ 50 % des enfants ou des adolescents consultant pour une difficulté alimentaire présentaient un diagnostic de TCA non spécifié (*Eating Disorder Not Otherwise Specified, EDNOS*) avec toutes les incertitudes et approximations que cela signifiait notamment dans le champ de la prise en charge et de l'évolution [3]. Cette imprécision fut corrigée grâce aux travaux empiriques de l'équipe de Great Ormond Street Hospital (GOSH) à Londres et notamment de Bryan Lask, Rachel Bryant-Waugh et Dasha Nicholls [4,5]. La Classification GOSH propose ainsi depuis une vingtaine d'années sept catégories diagnostiques complémentaires à l'AM et la BN : Restriction alimentaire et désordre émotionnel (*food avoidance emotional disorder*) ; Alimentation sélective (*selective eating*) ; Restriction alimentaire (*restrictive eating*) ; Refus alimentaire (*food refusal*) ; Dysphagie fonctionnelle (*functional dysphagia*) ; Syndrome de refus global (*pervasive refusal syndrome*) ; Perte d'appétit secondaire à une dépression (*appetite loss secondary to depression*). Au final, la sous-catégorie diagnostique ARFID du DSM-5 intègre un certain nombre de ces tableaux cliniques. Les publications récentes insistent sur la restriction alimentaire (qui inclut les « petits mangeurs ») associée parfois à un trouble anxieux ou dépressif ; l'alimentation sélective, parfois associée à un trouble du spectre autistique ; la dysphagie fonctionnelle lorsque les

enfants ou les adolescents craignent de s'étouffer ou de vomir lorsqu'ils mangent [6]. Mais il peut être plus simple de définir l'ARFID par ce « qu'il n'est pas » : le problème alimentaire n'est pas dû à une distorsion de l'image corporelle, une anorexie mentale ou une boulimie nerveuse ; il n'est pas lié à la rareté de la nourriture ou à une tradition culturelle ; il n'est pas dû à une autre condition médicale ou à un autre trouble psychiatrique, ou bien si un tel trouble existe, son traitement entraîne la résolution du problème alimentaire [3].

Les données épidémiologiques sur les TCA de l'enfant et de l'adolescent sont rares, notamment pour le « nouvel » ARFID, mais au Royaume Uni, au sein d'une population clinique d'enfants âgés de 7 à 12 ans, l'incidence des TCA a été évaluée à 3,01/100 000 (environ 2 000 nouveaux cas par an) et celle de l'AM à 1,09/100 000 (environ 700 nouveaux cas par an). Concernant l'ARFID, sa prévalence dans les études s'échelonne entre 1 % et 25 % selon que celle-ci est étudiée en population générale ou clinique [3,7-8].

Des caractéristiques du trouble sont décrites : la population présentant un ARFID est plus jeune que celle présentant une AM ou une BN et les garçons sont plus représentés. Il s'agit d'une population plus souvent anxieuse et les enfants et les adolescents présentant un ARFID ont consulté plus fréquemment un autre spécialiste médical (un gastro-entérologue ou un endocrinologue). Ils ont une perte pondérale moins importante que les jeunes avec AM et ils recourent plus souvent aux compléments nutritionnels [9].

Quant à la prise en charge, nous ne disposons pas encore d'études spécifiques répondant à cette question. Toutefois, les spécialistes des TCA chez les enfants et les adolescents connaissent les tableaux cliniques intégrés dans la catégorie ARFID et il est légitime de s'appuyer sur des publications antérieures. Pour améliorer l'évolution et éviter la chronicisation, la prise en charge doit être précoce et pluridisciplinaire, et porter sur les dimensions somatique, psychique, sociale et familiale du trouble. Chez l'enfant sélectif ou restrictif (« petit mangeur ») l'indication d'un traitement même peut être discutée dans certains cas. En effet, ces enfants verront dans la majorité des cas leurs difficultés s'amoinrir au seuil de la préadolescence ou de l'adolescence. La question de l'attention à porter de façon continue aux « petits mangeurs » pour prévenir l'évolution vers une anorexie mentale pour certains d'entre eux reste complexe, car source potentielle de stress parental, et ne peut être résolue que de façon individualisée.

*Correspondance :
c.doyen@ch-sainte-anne.fr

En dépit de la rareté des études prospectives de suivi à long terme, difficiles à conduire du fait de l'hétérogénéité des troubles et de l'absence de consensus diagnostique, la littérature suggère que les TCA du jeune âge tendent à être stables dans le temps.

Nous savons que l'évitement alimentaire émotionnel (*Food Avoidance Emotional Disorder*) de la classification du GOSH qui associe restriction alimentaire, perte de poids et trouble émotionnel est de meilleur pronostic que l'AM mais seules les données de J.F. Higgs objectivent que le trouble a une évolution positive pour 73 % des filles atteintes et pour 27 % des garçons atteints. Enfin dans le syndrome rare de refus global (*Pervasive refusal*) la revue de littérature de T. Jaspers indique une rémission complète en 1 à 2 ans dans la majorité des cas (67 %).

Le pronostic des formes de restriction alimentaire associée à un trouble anxieux de type phobie de déglutition est meilleur que pour l'AM et le trouble s'amendera d'autant plus qu'il aura bénéficié d'une prise en charge basée sur une approche cognitive et comportementale. Au final, les troubles restrictifs et sélectifs semblent évoluer positivement mais nous manquons encore cruellement d'études prospectives à long terme qui confirmeraient les résultats des rares travaux publiés [10].

Pour conclure, la classification du DSM-5 en proposant l'ARFID qui regroupe un certain nombre d'entités cliniques très identifiées sur un plan empirique par les spécialistes des TCA de l'enfant et de l'adolescent et ce depuis maintenant plus de vingt ans vient confirmer et valider le travail d'auteurs et de cliniciens pionniers dans ce champ. Elle ouvre la voie à la conduite de nouvelles études prospectives de prévalence, d'évaluation de l'efficacité thérapeutique et de devenir.

Références

- [1] American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC.
- [2] Doyen C. Le diagnostic précoce est-il possible ? Anorexie à l'adolescence. *Le Concours Médical* 2012;7:532-34.
- [3] Nicely T.A., Lane-Loney S., Masciulli E. et al. Prevalence and characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in a cohort of young patients in a day treatment for eating disorders. *J. Eat Dis* 2014;2:21.
- [4] Lask B. and Bryant-Waugh R. *Eating Disorders in childhood and adolescence*, 3rd Ed, 2007, Hove, Routledge, 405 p.
- [5] Nicholls D, Bryant-Waugh R. Eating disorders of infancy and childhood: definition, symptomatology, epidemiology and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2008;18:17-30.
- [6] Norris M.L., Spettigue W.J., Katzman D.K. Update on eating disorders: current perspectives on avoidant/restrictive food intake disorder in children and youth. *Neuropsychiat. Dis Treat* 2016;12:213-18.
- [7] Nicholls D.A., Lynn R., Viner R.M. Childhood eating disorders: British national surveillance study. *Brit J Psychiat* 2011;198:295-301.
- [8] Eddy K.T., Thomas J.J., Hastings E. Prevalence of DSM-5 avoidant/restrictive food intake disorder in a pediatric gastroenterology healthcare network. *Int J Eat Disord* 2015;48:464-70.
- [9] Fisher M.M., Rosen D.S., Ornstein R.O. et al. Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents: a "new disorder" in DSM-5. *J Adolesc Health* 2014;55:49-52.
- [10] Doyen C. Troubles du comportement alimentaire prépubertaires : 7-13 ans In *Troubles du comportement alimentaire de l'enfant- Du nourrisson au pré-adolescent. Manuel Diagnostique et Thérapeutique*, sous la direction de M.C. Mouren, C. Doyen, M.F. Le Heuzey, S. Cook-Darzens, Eds Masson, Mai 2011, 212 p.

Quand l'orthorexie ou l'ARFID tournent mal

C. Chabot^{1,*}, A. Wiedemann¹, N. le Duigou², F. Feillet¹

¹Service de Médecine Infantile, Hôpital d'Enfants CHU Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, 54500, France

²Service de pédopsychiatrie, Hôpital d'Enfants CHU Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, 54500, France

1. Introduction

La nouvelle classification des maladies mentales (DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS V: DSM V) a récemment introduit le diagnostic d'*Avoidant Restrictive Food Intake Disorder* (ARFID). Il s'agit d'un trouble du comportement alimentaire à type de restriction alimentaire sélective, entraînant des conséquences cliniques importantes : cassure de la courbe staturale, carences nutritionnelles majeures, nécessité d'une supplémentation calorique ou alimentation entérale, et/ou un trouble des interactions psychosociales [1]. Ces conséquences ne doivent pas être dues à un manque de nourriture, une pratique culturelle, une pathologie somatique ou trouble mental sous-jacent. Ces patients n'ont pas de problématique de type anorexie mentale et ne présente pas de dysmorphophobie avec intention volontaire de perdre du poids [1,2]. La littérature s'est intéressé essentiellement à la description de la population touchée [3,4] et peu aux conséquences nutritionnelles dues à la sélection alimentaire [5,6].

2. Patients et méthodes

Nous décrivons trois patients hospitalisés au CHU de Nancy de juin 2015 à juin 2016 pour carence nutritionnelles secondaires à une sélection alimentaire restrictive.

Ces trois patients répondent aux critères suivants : une alimentation répondant à la définition d'ARFID, une hospitalisation pour carence nutritionnelle sans autre étiologie autre que l'ARFID, et un suivi clinico-biologique au long court possible.

Cas n° 1 : L..., 4 ans, porteur d'un trouble envahissant du développement (TED), présente depuis un mois, des céphalées avec vomissements itératifs et une cassure staturale. Il présente une pâleur cutanéomuqueuse marquée. Le bilan retrouve une anémie microcytaire liée à une carence combinée en fer et en vitamine C (hémoglobine : 8,3 g/dl, VGM à 58,3 fl, fer sérique : 0,07 mg/L (NI : 0,6-2 mg/L) et vitamine C plasmatique : 2,3 µmol/L (NI : 30-100 µmol/L).

La sélection alimentaire a commencé à l'âge de 8 mois avec refus des morceaux. Depuis un an, L... ne mange que 10 yaourts par jour et ne boit que du thé glacé. Une réalimentation est réalisée en hospitalisation par compléments nutritionnels oraux (CNO) et a permis rapidement une normalisation clinico-biologique rapide.

Sur le long terme, il y a une bonne reprise de la croissance staturale. Cependant la diversification alimentaire reste difficile et L... est toujours nourri par CNO.

Cas n° 2 : K..., garçon de 2 ans, porteur de TED, est vu pour stagnation pondérale. Il présente un syndrome de Kwashiorkor, avec des œdèmes généralisés, une chéilite et une atteinte cutanéophanérienne. L'alimentation a toujours été difficile avec sélection importante. Depuis un an l'alimentation est faite de frites, de chips et de boisson avec sirops uniquement de couleur rouge (grenadine). Il présente une hypoprotidémie à 48 g/dL avec hypoalbuminémie profonde à 13,5 g/L et une anémie microcytaire (Hb : 8 gr/dL).

Une perfusion de 20 g d'albumine permet la disparition rapide des œdèmes. Une alimentation par CNO est acceptée et va permettre une normalisation de l'état nutritionnel clinique et biologique. 18 mois plus tard, la poursuite des CNO reste nécessaire et l'alimentation n'est toujours pas diversifiée.

Cas n° 3 : N..., garçon de 12 ans, suivi pour TED depuis 6 ans, est hospitalisé pour bilan de neuropathie périphérique (douleurs aux doigts et orteils, trouble de la sensibilité thermo-algique, allodynie). La restriction alimentaire est récente et d'aggravation rapide, jusqu'à une alimentation exclusive de barquettes à la fraise et de jus de pomme, provoquant une perte de poids de 15 kg en trois mois (27 % du poids du corps).

La biologie montre une carnitine plasmatique (8 µmol/L ; NI : 30-45 µmol/L) effondrée et un profil des acylcarnitines en faveur d'un profil type MADD (déficit multiple en acyl-CoA déshydrogénases), et une hyperhomocystéinémie (60 µmol/L ; NI < 15 µmol/L), faisant évoquer une carence en vitamine B2. L'électromyogramme confirme le diagnostic de neuropathie sensitive.

Un traitement par L-carnitine, riboflavine et supplémentation par CNO est instauré. L'évolution clinico-biologique est excellente et a permis un arrêt de la L-carnitine après six mois de supplémentation. Les CNO sont progressivement arrêtés devant une bonne reprise pondérale avec reprise d'une alimentation

*Correspondance :
c.chabot@chru-nancy.fr

diversifiée. Le traitement par riboflavine est poursuivi et a permis une normalisation du profil des acyl-carnitines et de l'hyperhomocystéinémie. L'EMG réalisé un an plus tard a montré une normalisation des paramètres moteurs et sensitifs.

3. Discussion

Nous avons décrit trois cas, de sexe masculin, hospitalisés au CHU de Nancy de juin 2015 à juin 2016, pour conséquences nutritionnelles graves secondaires à une restriction alimentaire répondant aux critères d'ARFID. Après un an à 18 mois de suivi, pour deux patients sur trois, la diversification de l'alimentation est toujours difficile et les CNO restent indispensables malgré une prise en charge pédopsychiatrique [7].

Les caractéristiques des trois patients que nous avons décrits sont semblables à celles décrites dans la littérature [3,4] (prédominance masculine, diagnostic posé avant l'adolescence). Ces patients sont très différents des autres troubles du comportement alimentaire de l'enfant, en particulier de l'anorexie mentale, car on ne retrouve pas la prévalence féminine, la dysmorphophobie ou la volonté de perdre du poids et la peur d'en reprendre [3].

Nos trois cas ont été hospitalisés pour carences nutritionnelles graves. Il faut noter que sans un bilan nutritionnel complet, de nombreux déficits peuvent être ignorés (comme le très probable déficit en vitamine C chez notre second patient qui était porteur d'une anémie microcytaire sans altération majeure du bilan martial) [8]. La normalisation de l'alimentation est un processus très long chez ces patients, et les compléments alimentaires ont été relativement facilement acceptés par nos trois patients ce qui a permis de corriger les déséquilibres clinico-biologiques sur le long terme.

Nos trois patients étaient porteurs d'un TED et étaient déjà connus des structures de pédopsychiatrie. Comme les sélections alimentaires sont fréquentes chez les enfants porteurs de TED, il nous paraît très important que ces enfants puissent bénéficier

d'une évaluation de leurs apports nutritionnels s'il y a un doute sur la mise en place d'un trouble de l'alimentation de type ARFID. Enfin, il est important de souligner que ces trois patients ont été hospitalisés très tard, avec une atteinte nutritionnelle très évoluée et le diagnostic d'ARFID n'avait jamais été évoqué. Ceci confirme le fait que le diagnostic d'ARFID et ses conséquences parfois graves ne sont pas suffisamment connus du monde pédiatrique et pédopsychiatrique.

Références

- [1] Association. AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition; 2013. . Washington: American Psychiatric Association and American Psychiatric Publishing 2013.
- [2] Kohn JB. What Is ARFID? Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 2016;116:1872.
- [3] Norris ML, Robinson A, Obeid N, Harrison M, Spettigue W, Henderson K. Exploring avoidant/restrictive food intake disorder in eating disordered patients: a descriptive study. The International journal of eating disorders 2014;47:495-9.
- [4] Fisher MM, Rosen DS, Ornstein RM, Mammel KA, Katzman DK, Rome ES, Callahan ST, et al. Characteristics of avoidant/restrictive food intake disorder in children and adolescents: a « new disorder » in DSM-5. The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine 2014;55:49-52.
- [5] Bryant-Waugh R. Avoidant restrictive food intake disorder: an illustrative case example. The International journal of eating disorders 2013;46:420-3.
- [6] Norris ML, Spettigue WJ, Katzman DK. Update on eating disorders: current perspectives on avoidant/restrictive food intake disorder in children and youth. Neuropsychiatric disease and treatment 2016;12:213-8.
- [7] Norris ML, Katzman DK. Change Is Never Easy, but It Is Possible: Reflections on Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder Two Years After Its Introduction in the DSM-5. The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine 2015;57:8-9.
- [8] Fain O. Vitamin C. La Revue du praticien 2013;63:1091-6.

L'e-learning comme un instrument pédagogique

O. Palombi*

*Faculté de Médecine de Grenoble, Université Grenoble Alpes (UGA), Université Numérique En Santé et Sport (UNESS), Grenoble, France
Laboratoire d'Anatomie, LADAF, Domaine de la Merci, 38700 La Tronche, France*

La réforme du 3^e cycle des études médicales, en cours de mise en place au niveau national, est l'occasion pour les enseignants de repenser la formation des internes. La pédiatrie par sa pluridisciplinarité impose la maîtrise et le suivi d'une grande diversité de parcours et la gestion d'un grand nombre d'internes. Une réflexion en profondeur est donc requise par les enseignants de pédiatrie dans leur ensemble.

L'e-learning et le numérique en général sont présentés par certains comme la solution idéale, clés en main, pour moderniser l'enseignement et réaliser ainsi la réforme attendue. Mais cette notion est fautive et dangereuse. Effectivement, l'e-learning constitue un outil majeur dans l'acquisition des connaissances théoriques. L'accès facilité à des cours sonorisés, le suivi des activités individuelles et l'auto-évaluation constituent des points forts qui, adroitement utilisés, peuvent se substituer au cours théorique réalisé en présentiel et libérer ainsi un temps précieux. Mais la formation d'un médecin, en particulier dans le 3^e cycle, est avant tout pratique.

Bien sûr la formation pratique ne peut se faire sans des connaissances théoriques préalables. Mais nos internes sont rompus à l'apprentissage théorique. Après 6 années d'études et deux concours, il est temps de considérer que la formation théorique leur est accessible, d'autant plus s'ils seront aidés par des outils

numériques pour cela. L'enseignant sur ce registre n'aura qu'un rôle de mise à disposition des contenus et de définition des parcours de formation. Il devra aussi superviser le suivi de chaque étudiant mais cela sera facilité par la plateforme d'e-learning. L'autonomie des étudiants sur ce point est un objectif à part entière de leur formation.

L'enjeu est donc sur la formation pratique. Le numérique dans ce domaine n'est pas sans intérêt, en particulier dans le suivi des étudiants tout au long de leur formation, mais ne peut se substituer au contact direct avec les malades et leurs familles. Le rôle des enseignants est donc de repenser et de placer tous leurs efforts de restructuration dans la gestion des stages et en particulier dans l'évaluation des compétences attendues. Le concept de compétence est aujourd'hui utilisé à tout-va et semble même cristalliser à lui seul l'évolution pédagogique souhaitée pour ces formations. Pourtant, les formations aujourd'hui ne sont pas dénuées d'une approche dite par compétences. Il est simplement demandé aux enseignants de formaliser et de normaliser ces concepts sur la base de leurs expériences acquises et de façon collégiale.

L'e-learning n'est donc qu'une brique d'un système complexe de formation des médecins qui ne peut se dispenser du principe immuable du compagnonnage.

*Correspondance :
olivier.palombi@univ-grenoble.alpes.fr

Hyperéosinophilie sanguine et parasitoses

P. Imbert^{1,2,*}

¹Centre de vaccinations internationales, Hôpital d'instruction des armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé, France

²Groupe de pédiatrie tropicale de la Société française de pédiatrie, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, 69 Avenue de Paris, 94163 Saint-Mandé cedex, France

1. Introduction

L'hyperéosinophilie sanguine est une constatation fréquente. Elle peut être d'origine cosmopolite, mais les parasitoses en sont souvent la cause. La recherche d'une étiologie parasitaire repose sur un interrogatoire rigoureux, puis sur des examens orientés par les données épidémiologiques et cliniques. Parfois, un traitement antihelminthique présomptif se justifie malgré l'absence de preuve parasitaire [1].

2. Qu'est-ce qu'une hyperéosinophilie sanguine (HES) ?

Une HES est définie par un taux sanguin de polynucléaires éosinophiles $> 0,5$ G/L, confirmé sur un deuxième prélèvement. Sa découverte peut être fortuite, ou liée à un contexte particulier (bilan d'adoption) ou à des symptômes amenant à consulter. Après avoir évalué sa gravité, déterminée par son niveau et sa durée, il faut en rechercher l'étiologie. Après avoir éliminé une cause non parasitaire, une parasitose importée ou autochtone est à évoquer.

3. Quand rechercher une parasitose ?

L'interrogatoire recherche d'abord la notion de voyage, même ancien, dans une zone à risque surtout intertropicale. L'expression clinique est souvent absente ou pauvre (cutanée, digestive, pulmonaire), et rarement évocatrice.

4. Quelles explorations effectuer ?

4.1. Hémogramme

Parmi les parasites, seuls les métazoaires (helminthes : nématodes, trématodes et cestodes) sont capables d'induire une HES, dont l'ampleur et la durée dépendent de l'espèce en cause. Sa cinétique permet ainsi d'approcher le diagnostic et d'orienter

les examens complémentaires : on décrit la courbe de Lavier, typique de l'ascaridiose mais non spécifique, des courbes sinusoïdales (réinfections ou cycle interne : anguillule, schistosomes, filaires), en plateau (impasses parasitaires et parasitoses tissulaires intenses : filarioses, distomatoses). Néanmoins, l'étude de la cinétique n'apporte pas de certitude diagnostique, et d'ailleurs l'HES peut être absente.

4.2. Bilan initial

Il repose sur l'examen parasitologique des selles (en spécifiant, selon le contexte, une recherche d'anguillules), répété 3 fois en une semaine pour pallier sa faible sensibilité. Les sérologies ont une bonne sensibilité mais il existe de nombreuses réactions croisées. Au retour d'Afrique intertropicale sont volontiers proposées celles des schistosomoses (surtout si notion de baignade en eau douce), de l'anguillulose et des filarioses. La négativité du bilan n'exclue pas la possibilité d'une helminthose.

5. Étiologies

Certaines helminthoses sont essentiellement tropicales, mais d'autres sont cosmopolites.

5.1. Helminthoses tropicales

En cas de voyage sous les tropiques, il faut rechercher la notion d'un contact avec l'eau douce. Chez l'enfant issu de l'adoption internationale, 15 à 55 % ont une parasitose intestinale. Chez les réfugiés, l'anguillulose, les schistosomoses et les filarioses sont les helminthoses les plus fréquentes.

5.1.1. Helminthoses intestinales

Elles comportent l'ascaridiose, la trichocéphalose et l'ankylostomose. Cette dernière peut entraîner une anémie ferriprive par spoliation sanguine parfois profonde. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles.

5.1.2. Schistosomoses

Les espèces les plus fréquentes chez le voyageur, le migrant ou l'enfant adopté sont *Schistosoma mansoni* et *S. haematobium*.

*Correspondance :
patrick1.imbert@intradef.gouv.fr

En 2011, une transmission autochtone de *S. haematobium* est apparue en Corse.

Les schistosomes adultes vivent en position intravasculaire dans des sites anatomiques variables (digestif ou urinaire) selon l'espèce. Les lésions tissulaires sont induites par la réaction granulomateuse fibrosante induite par les œufs.

À l'interrogatoire, on retrouve parfois la notion d'une éruption prurigineuse dans les minutes suivant la sortie de l'eau (dermatite cercarienne). Au stade initial, l'HES peut dépasser 2 à 3 G/L et s'accompagner de fièvre, de signes pulmonaires et d'un dermographisme, et le diagnostic repose sur la sérologie. Le plus souvent, le diagnostic se fait souvent à un stade avancé,

l'infection étant longtemps asymptomatique. L'HES est alors très variable et prend un aspect sinusoidal. Le diagnostic repose sur la recherche d'œufs et la sérologie.

5.1.3. Filarioses

Les touristes en sont rarement atteints car elles se voient lors de séjours prolongés en zone d'endémie. On distingue la loase et les filarioses lymphatiques. Elles s'accompagnent d'une HES souvent élevée, d'évolution sinusoidale ou en plateau. Leur diagnostic repose sur la mise en évidence des microfilaries sanguicoles, à rechercher à midi pour la première, ou la nuit pour les autres.

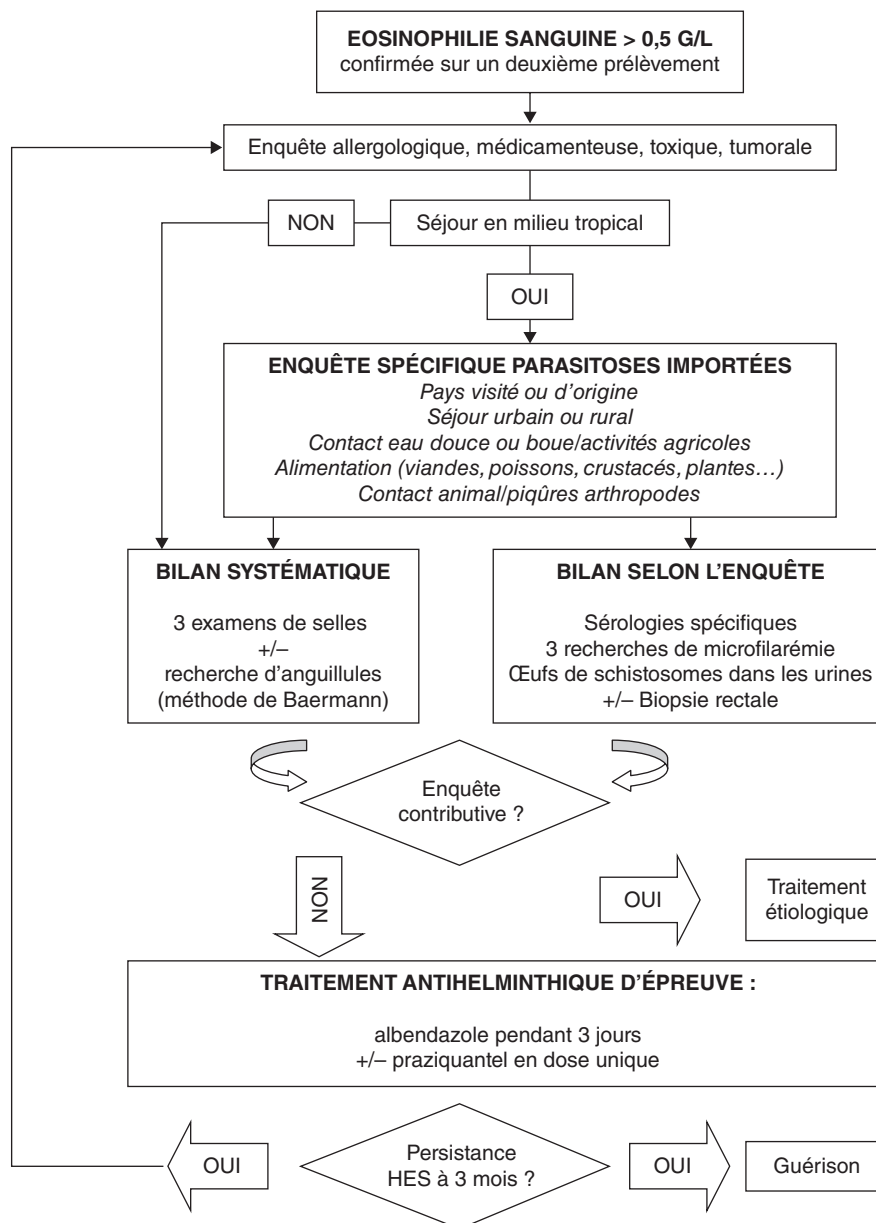


Figure 1. Approche pragmatique d'une HES d'origine parasitaire [1].

5.1.4. Autres parasitoses

Les autres helminthoses sont beaucoup plus rares chez l'enfant voyageur : distomatoses, hydatidose, méningite à éosinophiles et gnathostomose.

5.2. Helminthoses cosmopolites

Elles se voient chez l'enfant n'ayant pas quitté la France métropolitaine.

5.2.1. Helminthoses intestinales

Les plus fréquentes sont l'oxyurose, et les téniasis, respectivement 1^{re} et 2^e cause d'HES à envisager chez un enfant autochtone. Le bothriocéphale, présent en Haute-Savoie, est également responsable d'une anémie macrocytaire par consommation de vitamine B12. L'anguillulose, présente dans toutes les régions tropicales, est parfois signalée en milieu tempéré, y compris en métropole. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des larves dans les selles par des techniques d'enrichissement. Le parasite peut être observé sur des biopsies duodénales ou dans les aspirations du suc duodéal. La sérologie présente des réactions croisées multiples avec d'autres nématodes. L'HES de l'anguillulose est sinusoidale. Elle peut la révéler plusieurs décennies après le retour d'une zone d'endémie, obligeant à la rechercher et à la traiter de principe chez un enfant devant recevoir une corticothérapie. La trichinellose est devenue rare en France, où elle est à déclaration obligatoire.

5.2.2. Toxocarose ou Larva migrans

L'ascaris du chien ou du chat peuvent se transmettre accidentellement à l'homme par ingestion d'aliments contaminés. La larve va migrer dans différents tissus (foie, poumons...). Souvent latente, la toxocarose peut se révéler par des symptômes fonction de l'organe atteint, parfois associés à une fièvre prolongée et à une asthénie. L'HES est de niveau variable. Le diagnostic est apporté par la sérologie. Seules les formes symptomatiques sont à traiter.

5.2.3. Autres

Les distomatoses hépatobiliaires cosmopolites et l'anisakidose sont très rares.

6. Prise en charge d'une HES parasitaire

Le traitement d'une helminthose identifiée est toujours indiqué, sauf dans le cas d'une schistosomose en phase d'invasion.

Lorsque l'enquête clinique et parasitologique est négative, un traitement antihelminthique d'épreuve peut être proposé : albendazole (200 mg/j de 1 à 2 ans, 400 mg/j après 2 ans) pendant 3 jours, éventuellement associé au praziquantel 10 mg/kg en prise unique à jeun (Fig. 1). L'ivermectine en prise unique, plus efficace sur l'anguillule que l'albendazole, lui est préféré par certains auteurs, seul ou en association car inactif sur l'ankylostome. Son utilisation nécessite d'avoir éliminé une loase en cas de séjour en zone d'endémie.

Un contrôle clinique et de l'HES doit être réalisé 3 mois après le traitement :

- si l'HES a disparu ou franchement diminué, on peut proposer à toute la famille de faire une NFs et une parasitologie des selles, puis d'appliquer le même protocole thérapeutique en cas de découverte d'une HES ;
- si l'HES est stable, le bilan est complété en fonction des orientations épidémiologiques (sérologies anguillulose, schistosomoses, distomatoses, échinococose, toxocarose). En cas de positivité, il sera proposé au reste de la famille, permettant de dépister d'autres cas. En cas de négativité, il faudra rechercher une cause non parasitaire.

Références

- [1] De Gentile L, Dubreuil P. Hyperéosinophilie au retour des tropiques : conduite à tenir. In : Imbert P, Minodier P, éditeurs. Pédiatrie tropicale et des voyages, Rueil-Malmaison : Doin ; 2012.

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

Diarrhées parasitaires chez l'enfant

A. Faye* pour Groupe de Pathologie Tropicale

Service de Pédiatrie Générale et Maladies Infectieuses, 48 Boulevard Sérurier, Hôpital Robert Debré, Paris, France ; Université Paris 7 Denis Diderot, ECEVE, INSERM 1143, Paris, France

Les parasitoses intestinales sont très diverses et très largement répandues dans le monde, en particulier en zone tropicale. Elles peuvent concerner jusqu'à 80 % de la population. Elles sont essentiellement liées au péril fécal et le plus souvent à transmission féco-orale (défaut d'hygiène, absence d'isolement et de traitement des excréta humains, souillure du sol et des eaux alimentaires par les selles d'origine humaine). Des conditions climatiques favorables sont aussi indispensables pour la maturation des formes infectantes des œufs et des larves d'helminthes dans le milieu extérieur. Des parasitoses digestives peuvent aussi être liées à la marche nus pieds (anguillulose, ankylostomose) et aux bains ou contacts en eau douce (schistosomoses ou bilharzioses) en zone tropicale [1].

La diarrhée n'est pas un symptôme fréquent des parasitoses digestives. Dans les zones tropicales, la quasi-totalité des enfants sont porteurs de parasites digestifs, mais ceux-ci ne sont à l'origine que de 5 % environ des diarrhées aiguës et de quelques diarrhées chroniques, s'ils sont en bon état nutritionnel [2]. La famille de parasites donnant le plus souvent une diarrhée sont les protozoaires [1]. Ainsi, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* et *Cryptosporidium sp* sont les agents pathogènes les plus fréquents des diarrhées aiguës parasitaires chez l'enfant. Chez l'immunocompétent ces diarrhées sont habituellement d'évolution rapidement favorables par contre des diarrhées à *Cryptosporidium sp*, *Isospora belli* ou *microsporidium sp* peuvent être sévères chez des enfants immunodéprimés ou malnutris. Les helminthes donnent rarement des diarrhées, sauf la schistosomose digestive et l'anguillulose uniquement en cas de malnutrition, de déficit immunitaire ou de très forte infestation [1, 2]. Les principaux protozoaires et helminthes responsables de diarrhée sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Dans le cadre des diarrhées de retour de voyage chez l'enfant l'implication des parasites est mal connue. La diarrhée représente la pathologie de retour la plus fréquente, avec un taux d'incidence entre 30 et 50 % chez l'enfant [3-5]. Dans une étude prospective de 2014 à 2015 dans 2 CHU parisiens une PCR multiplex détectant 22 pathogènes dont 4 parasites (*Cryptosporidium*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*) a été effectuée dans les selles de 59 enfants au retour de voyage en pays tropical (Données personnelles). La présence de *Cryptosporidium* était la plus fréquente (11/59 soit 18 %) puis de *Giardia* (6/59 soit 10 %). Dans tous les cas ces parasites étaient associés à une bactérie pathogène ou à une bactérie et un virus ce qui rendait difficile d'affirmer leur responsabilité dans la survenue de la diarrhée. *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica* n'avaient pas été isolés.

En résumé, bien que le caractère pathogène des parasites dans la diarrhée soit difficile à établir, leur recherche systématique en particulier dans le cadre de diarrhée de retour, par exemple pour la giardiase peut être utile afin d'administrer un traitement antiparasitaire adapté. Chez l'enfant immunodéprimé, malnutri ou susceptible de recevoir une immunosuppression lourde ou des corticoïdes de façon prolongée et ayant séjourné en zone tropicale une recherche de parasitose digestive est nécessaire. Quel que soit les résultats de cette recherche, un traitement présomptif rapide et systématique de l'anguillule par ivermectine est nécessaire. Ce traitement peut être éventuellement élargi en fonction du contexte (résultats des examens de selles, importance de l'exposition, malnutrition) à d'autres parasitoses digestives par des molécules comme l'albendazole et le praziquantel pour les helminthoses et le métronidazole pour les protozooses.

*Correspondance :
albert.faye@aphp.fr

Tableau 1
Principaux protozoaires responsables de diarrhées parasitaires

Nom	Transmission	Manifestations	Diagnostic	Traitement
Giardiase (<i>Giardia intestinalis</i>)	Cosmopolite Dissémination forme kystique (eau de boisson ou de bain) Péril fécal, Transmission directe interhumaine (mains sales) ou indirecte (eau, aliments souillés) Portage chronique fréquent	Diarrhée aiguë Diarrhée chronique avec malabsorption (possibilité d'atrophie villositaire) Diarrhée chez l'immunodéprimé	Mise en évidence de trophozoïtes à l'examen parasitologique des selles (x3 à quelques jours d'intervalle)	Metronidazole PO : 30 mg/kg/j (1 gr max.) en 2-3 prises pendant 5-7 jours Alternative albendazole 5 j Contrôle des selles à 1 mois Discussion d'un traitement préventif en cas de chimiothérapie
Diarrhée amibienne (<i>Entamoeba histolytica</i>)	Afrique, Amérique du Sud et Centrale, Asie Péril fécal Transmission directe interhumaine (mains sales) ou indirecte (eau, aliments souillés)	Diarrhée non spécifique ou muco-sanglante pas ou peu fébrile Complications : formes suraiguës, perforations, amœboses invasives : abcès tissulaires (foie++)	Mise en évidence de kystes ou forme végétative à l'examen parasitologique des selles (x3 à quelques jours d'intervalle) (difficultés de distinction avec des amibes non pathogènes)	Metronidazole PO : 30 mg/kg/j (1,5 gr 2 gr max.) en 3 prises pendant 7 à 10 jours Chez l'adulte 3 j après la fin du tt donner un amebicide de contact tiliquinol-tilbroquinol Contrôle des selles à 1 mois
Cryptosporidiose (<i>Cryptosporidium hominis</i> ou <i>parvum</i>)	Cosmopolite Féco-orale ou péril fécal Oocystes directement infestants donc possible transmission interhumaine et par eaux ou aliments souillés	Diarrhée aiguë aqueuse non sanglante avec vomissements (Immunocompétent) Diarrhée chronique avec atrophie villositaire chez enfants malnutris et déficit immunitaire	Recherche des oocystes par coloration => recherche spécifique de cryptosporidie (x3 à quelques jours d'intervalle)	Pas de traitement chez immunocompétent Chez l'immuno-déprimé Nitazoxanide Rifaximine peu d'utilisation chez l'enfant
Isosporose (<i>Isospora belli</i>)	Zone tropicale, Amérique centrale et du sud, Afrique, sud-est asiatique Péril fécal Transmission directe interhumaine (mains sales) ou indirecte (eau, aliments souillés)	Asymptomatique Diarrhée aiguë si pas de déficit immunitaire (adulte, enfant) Diarrhée chronique parfois sévère si déficit immunitaire	Recherche d'oocystes d' <i>Isospora belli</i> dans les selles (x3 à quelques jours d'intervalle)	Cotrimoxazole : 30-60 mg/kg/j en 2 prises pendant 10-15 j (sans dépasser 2,4 g/j)

Tableau 2
Principaux héminthes responsables de diarrhées parasitaires

Nom	Transmission	Manifestations	Diagnostic	Traitement
Schistosomose digestive (<i>Schistosoma mansoni</i>, <i>S. intercalatum</i>)	Transcutanée (contact avec l'eau douce en zone tropicale (Afrique et Amérique) souillée par des excréments humains)	Asymptomatique Diarrhée parfois sanglante (en surface). Hépto-splénomégalie Fibrose hépatique Hémorragie digestive Risque de co-infections avec salmonelles	Examen parasitologique des selles (x3 à quelques jours d'intervalle)	Praziquantel (40 mg/kg en prise unique) Contrôle selles, éosino et sérologie à 2, 6 et 12 mois
Trichocéphalose	Cosmopolite Féco-orale, rôle des mains	Diarrhée en cas d'infestation massive Alternance diarrhée constipation	Examen parasitologique des selles (x3 à quelques jours d'intervalle)	Albendazole 1-2 ans : 200 mg/j + 2 ans : 400 mg/j prise unique Flubendazole : 100 mg x 2/j, 3 jours de suite (enfant ou adulte)
Ascarirose (<i>Ascaris</i>)	Féco-orale (péris fécal) crudités et eau souillée	Diarrhée (rarement signe isolé)	Examen parasitologique des selles (x3 à quelques jours d'intervalle)	Albendazole : 1-2 ans : 200 mg/j + 2 ans : 400 mg/j durée : 1 à 3 jours Flubendazole : 100 mg x 2/j, 3 jours de suite (enfant ou adulte) A noter ivermectibne efficace
Ankylostomose (<i>Necator americanus</i>++ <i>Ancylostoma duodenale</i>)		Diarrhée si ankylostomiase massive Vers hématophages spoliateurs sanguins ≤ anémies ferriprives importantes. possibles	Examen parasitologique des selles (x3 à quelques jours d'intervalle)	Albendazole : 1-2 ans : 200 mg/j + 2 ans : 400 mg/j prise unique Flubendazole : 100 mg matin et soir, pendant 3 jours (enfant ou adulte) Alternative : pamoate de pyrantel 25 mg/kg pendant 3 jours.

Références

- [1] Parasitoses intestinales. ePILLY trop 2016 – Maladies infectieuses tropicales
- [2] Gendrel D, Ferly-Thérizol M, Richard-Lenoble D. Diarrhées parasitaires: de la zone tropicale à la zone tempérée. Med Thérap Ped 2001;4:22-27.
- [3] Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, Perret C, Castelli F, Elizabeth D. Barnett, William M. Stauffer et al. Illness in Children After International Travel: Analysis From the GeoSentinel Surveillance Network. Pediatrics 2010;125:e1072-e1080.
- [4] Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Global Etiology of Travelers' Diarrhea: Systematic Review from 1973 to the Present, Am J Trop Med Hyg 2009;80:609-14.
- [5] Naudin J, Blondé R, et al. Aetiology and epidemiology of fever in children presenting to the emergency department of a French paediatric tertiary care centre after international travel. Arch Dis Child 2012;97:107-11.

Bilharzioses : chez quel enfant les rechercher ?

C. Leblanc*, F. Sorge, P. Imbert

Département de Pédiatrie Générale, AP-HP, Jean Verdier Hospital, Avenue du 14 juillet, 93140 Bondy, France

1. Introduction

La bilharziose, ou schistosomiase, est une affection parasitaire faisant partie de la liste des maladies négligées de l'OMS [1]. Elle est causée par 6 espèces du genre schistosomiasis, les deux les plus répandues étant *S. haematobium* et *S. mansoni*. Le patient se contamine lors d'un contact avec de l'eau douce envahie par la forme infestante de la bilharziose. La transmission de la schistosomiase est avérée dans 78 pays, la majorité se trouve sur le continent africain, les autres en Asie et en Amérique latine. Un foyer de bilharziose urinaire à *S. haematobium* a été décrit en Corse en 2014. La prévalence en zone d'endémie est maximale chez l'adolescent [2]. Cette maladie concerne donc avant tout le pédiatre mais très peu de données sont accessibles sur la bilharziose de l'enfant hors zone d'endémie.

2. Dans quelles circonstances évoquer une bilharziose chez l'enfant en France ?

2.1. Devant des manifestations cliniques

Ces manifestations varient selon la phase de la maladie, aiguë, d'état puis chronique compliquée.

- La **phase aiguë** est causée par la migration des schistosomules avec une toxicité de l'hyperéosinophilie. Elle apparaît entre 1 à 12 semaines après le contact. Elle se manifeste plus fréquemment chez les touristes exposés pour la première fois à cet antigène, alors qu'elle est limitée chez les résidents en zone d'endémie. [2]. Elle peut être marquée par un malaise général : asthénie, fièvre, céphalées, anorexie (fièvre des safaris), accompagné de troubles d'ordre allergique : prurit, arthralgie, myalgie, poussée d'urticaire. La numération formule sanguine montre une hyperéosinophilie orientant vers une parasitose [4]. Le diagnostic repose sur les sérologies combinées (ELISA + Hémagglutination indirecte) avec une sensibilité et spécificité allant de 80-97 %. Le temps moyen de séroconversion est de 46 jours [3] ce qui rend difficile un

diagnostic. Le Praziquantel à cette phase de l'infection n'est pas recommandé car inefficace sur les schistosomules et potentiellement toxique du fait de réactions paradoxales. Une corticothérapie peut être prescrite en cas de formes sévères (myocardite, vascularite), suivie du Praziquantel après disparition totale des symptômes.

- À la **phase d'état**, la survenue d'une hématurie ou de selles glairo-sanglantes signifie le franchissement de la muqueuse vésicale ou intestinale par les œufs. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique sous microscope des selles (EPS) par la technique Kato-Katz, ou des urines (EPU) après centrifugation, combiné aux sérologies Hémagglutination indirecte et ELISA avec un Western Blot de confirmation [5]. La bandelette urinaire permet une orientation diagnostique à la recherche d'hématurie microscopique. L'EPS comme l'EPU a une sensibilité peu élevée du fait de la fluctuation parasitaire (> 85 % de fluctuation parasitaire) nécessitant l'examen de plusieurs selles plusieurs jours de suite, et un recueil urinaire sur 24 heures [6]. Cette méthode est très difficilement réalisable en pratique courante de dépistage et les résultats sont décevants. Les biopsies rectales et vésicales peuvent être réalisées au cours de la rectosigmoïdoscopie ou de la cystoscopie. Elles doivent être pratiquées lorsque les examens d'urine et de selles sont négatifs, mais ce sont des examens invasifs et difficiles à réaliser chez l'enfant. Le traitement efficace de la bilharziose chronique est le Praziquantel 40 à 60 mg/kg en prise unique, renouvelée au bout de 3 à 6 semaines en cas de charge parasitaire élevée ou persistante. Cette attitude, recommandée en zone d'endémie, est généralement adoptée dans la bilharziose d'importation en l'absence d'étude dans ce contexte.
- Si le patient est vu à une phase tardive, les symptômes traduisent une **maladie chronique compliquée** avec atteintes digestives (*S. mansoni*, *S. japonicum*) ou urinaires (*S. haematobium*). Les œufs non excrétés provoquent une réaction inflammatoire locale où se forme des granulomes pouvant évoluer vers une fibrose hépatique avec hypertension portale, un cancer du côlon ou de la vessie [7]. Le traitement à ce stade est également le Praziquantel associé aux traitements des complications.

*Correspondance :
claire.leblanc@aphp.fr

2.2. Chez un enfant asymptomatique

C'est le cas le plus fréquent. En effet, la **phase d'état** est le plus souvent asymptomatique pendant des années. Une étude Européenne de surveillance de la bilharziose a montré que 59 % des patients diagnostiqués étaient asymptomatiques. Il faut y penser dans certaines circonstances chez des enfants ayant vécu en zone d'endémie :

- Chez l'enfant réfugié: une étude Australienne sur 1026 enfants réfugiés a retrouvé une prévalence de 16,6 % [8].
- Chez l'enfant issu de l'adoption internationale, cette parasitose semble rare, mais n'est pas dépistée systématiquement.
- Chez l'enfant primo-arrivant. En effet, dans certaine zone d'endémie, l'hématurie chez le garçon est considérée comme un signe physiologique de puberté comme les menstruations chez la fille. Il sera donc considéré asymptomatique pour l'entourage.

Chez l'enfant consultant pour une autre pathologie du voyage et dont l'interrogatoire ciblé met en évidence une conduite à risque ou des symptômes évocateurs mais négligés, surtout s'il existe une hyperéosinophilie sanguine. Une étude allemande sur les pathologies de retour chez l'enfants a retrouvé une prévalence de 4 %, la bilharziose étant l'une des 10 maladies les plus fréquentes de l'étude [9].

- Chez les membres de la famille d'un patient atteint de bilharziose.

Dans ces circonstances, la prévalence élevée de l'infection justifie un dépistage systématique par sérologie +/- associé à des recherches parasitologiques, qu'il y ait une hyperéosinophilie ou non sur la NFS.

3. Le suivi de la bilharziose

Le suivi de la bilharziose après administration du Praziquantel doit être régulier. Une consultation clinique et un suivi parasitologique sont recommandés : au minimum, 10 à 15 jours après l'administration du traitement, puis à 3 mois, 6 mois et 1 an, délai nécessaire pour confirmer la guérison. Dans l'étude Île-de-France, le taux de perdus de vue était de 25 %, et seulement 2 avaient fait un suivi régulier jusqu'à un an post-traitement, permettant la confirmation de guérison.

4. Conclusion

La bilharziose de l'enfant doit être plus recherchée en France. Tout pédiatre qui voit en consultation un enfant ayant voyagé en zone d'endémie ou originaire de zone d'endémie doit avoir un interrogatoire complet notamment sur les hématuries.

Le dépistage de la bilharziose fait partie du bilan du primo-arrivant adulte symptomatique ou asymptomatique afin de permettre un traitement rapide, efficace et éviter les complications [10]. Cependant, concernant l'enfant primo-arrivant de zone d'endémie ou ayant voyagé dans les zones à risque, il n'y a aucune recommandation officielle, chaque pédiatre est ainsi libre de faire le dépistage ou non. Mais devant l'augmentation des flux migratoires et touristiques, la bilharziose pourrait voir sa prévalence augmenter dans les zones de non endémie.

Références

- [1] OMS/Centre des médias. Schistosomiase (bilharziose). Aide-mémoire N°115;2016(février). [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/fr>].
- [2] Colley D, Bustinduy A, Secor W, et al. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2014;383:2253-64.
- [3] Jauréguiberry S, Caumes E. Clinical management of acute schistosomiasis: still challenging! *J Travel Med* déc 2011;18:365-66.
- [4] De Gentile L, Dubreuil P. Hyperéosinophilie au retour des tropiques: conduite à tenir. In: Imbert P, Minodier P, éditeurs. *Pédiatrie tropicale et des voyages*, Rueil-Malmaison : Doin; 2012, p. 315-324.
- [5] Haute Autorité de Santé. Guide maladie chronique et ALD: ALD n° 4 – Bilharziose compliquée. s.l.: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_609559/fr/ald-n4-bilharziose-compliquée, octobre 2007.
- [6] Degarege A, Legesse M, Medhin G, et al. Day-to-day fluctuation of point-of-care circulating cathodic antigen test scores and faecal egg counts in children infected with *Schistosoma mansoni* in Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2014;14:210.
- [7] Abdou A, Tligui M, Le Loup G, et al. Bilharziose urinaire: une série française. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol* 2012;22:598-601.
- [8] Mutch RC, Cherian S, Nemba K, et al. Tertiary paediatric refugee health clinic in Western Australia: analysis of the first 1026 children. *J Paediatr Child Health* 2012;48:582-87.
- [9] Herbing K-H, Drerup L, Alberer M, et al. Spectrum of imported infectious diseases among children and adolescents returning from the tropics and subtropics. *J Travel Med* 2012;19:150-57.
- [10] Bouchaud O. [Circumstances for diagnosis and treatment of intestinal parasitosis in France]. *Presse Medicale Paris* 2013;42:84-92.

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

Apport des tests de diagnostic rapide en parasitologie : intérêt et limites

S. Houzé*

Laboratoire de Parasitologie-mycologie, APHP, CHU Bichat-C Bernard, 46 rue Henri Huchard, 78018 Paris, France

1. Introduction

En parasitologie, les tests de diagnostic rapide ont surtout été développés pour le diagnostic du paludisme, mais leur champ d'application s'est depuis étendu à d'autres pathologies.

2. Principe

Les tests immunochromatographiques combinent les propriétés immunologiques basées sur la reconnaissance anticorps-antigènes et la chromatographie sur un test de diagnostic. Les tests peuvent détecter des antigènes ou des anticorps. Ils peuvent être mise en œuvre à partir de prélèvements sanguins, applications qui seront développées dans cet article, ou à partir d'autres prélèvements (selles, urines, salive) selon les pathologies recherchées.

3. Application en parasitologie

Les tests de diagnostic rapide en parasitologie ont comme applications majeures pour la recherche d'antigènes, le diagnostic du paludisme et le diagnostic de la filariose lymphatique et pour les anticorps, la trypanosomiase américaine (Maladie de Chagas) et la leishmaniose.

4. Détection d'antigènes

4.1. Paludisme

Le paludisme reste la première endémie parasitaire mondiale. Cinq espèces de *Plasmodium* sont pathogènes chez l'homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, et *P. knowlesi*.

Le paludisme se caractérise par des épisodes fébriles aigus non spécifiques. Le diagnostic repose sur l'observation microscopique du parasite (identification de l'espèce et parasitémie). Les tests de diagnostic rapide (TDR) détectent des protéines plasmodiales à partir d'une goutte de sang capillaire ou veineux [1]. Ils sont

recommandés en complément des techniques microscopiques. Différents TDR sont disponibles qui détectent des protéines communes à toutes les espèces : l'aldolase plasmodiale et la pLDH plasmodiale ; ou des protéines spécifiques d'une espèce telles que l'HRP2, l'histidin rich protein 2, spécifique de *P. falciparum*. ou la PvLDH, spécifique de *P. vivax*.

La détection de l'aldolase comme de la pLDH permet le diagnostic de toutes les espèces plasmodiales mais leurs sensibilités sont modérées pour les espèces autres que *P. falciparum* (40 à 80 % selon l'espèce) [2]. Pour le paludisme à *P. falciparum*, les TDR ont des sensibilités entre 96 et 100 % pour la détection de la PfHRP2 et de 84 % pour l'aldolase avec une spécificité de 99 % [3]. Les tests détectant la pLDH ont des sensibilités entre 79 et 98 % pour des spécificités entre 98 et 100 %. La disparition de la pLDH sous traitement est intéressante pour la détection d'une rechute éventuelle.

4.2. Diagnostic de la filariose lymphatique

La filariose lymphatique est une infection par des nématodes qui vivent dans le système lymphatique. *Wuchereria bancrofti* est l'espèce majoritairement responsable (90 % des cas). La parasitose est transmise par des moustiques. Le diagnostic parasitologique repose sur la mise en évidence des microfilaries à partir de sang périphérique.

Un TDR détecte des antigènes de vers adultes de *W. bancrofti*. Ce test a un intérêt diagnostique mais ne permet pas de suivre l'efficacité thérapeutique car l'antigène peut être détecté des mois voire des années chez les patients traités tant que les filaires adultes sont présentes. Sa sensibilité est de 97 % et sa spécificité est de 100 % [4] ; c'est un très bon test d'exclusion.

4.3. Maladie de Chagas

La trypanosomose américaine ou maladie de Chagas est due à *Trypanosoma cruzi*. Le vecteur est un insecte de la famille de reduviidae (punaise). Cette maladie est endémique en Amérique du Sud ; c'est une pathologie émergente hors de sa zone d'endémie du fait des migrations de population [5]. L'existence du risque transfusionnel a conduit à la mise en place à partir de 2007 du dépistage pour tous les sujets à risque dans les EFS. Le besoin de TDR pour la détection des anticorps en zone d'endémie, a été souligné par l'OMS. De nombreux réactifs existent qui

*Correspondance : sandrine.houze@bch.aphp.fr

doivent être utilisés sur sérum. Des faux positifs peuvent être observés avec le paludisme [6]. En pratique, en France métropolitaine, la place de ces TDR semble limitée en dehors de l'urgence telle que les dons d'organe.

4.4. Leishmaniose viscérale

La leishmaniose viscérale est une pathologie à la fois autochtone et importée. La transmission est assurée par un insecte du genre *Phlebotomus*. Plusieurs espèces de leishmanies peuvent être en cause dont les deux principales sont *Leishmania infantum* et *L. donovani*. Des cas sont également dus à *L. tropica* en Afrique de l'est et au proche orient ainsi qu'à *L. amazonensis* en Amérique du Sud. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite et/ou de son ADN. Dans un contexte clinico-biologique compatible (fièvre, splénomégalie, pâleur, pancytopenie), une sérologie positive est en faveur du diagnostic. Les TDR anticorps ont une importance majeure dans les pays en voie de développement. Ils sont sensibilisés avec un antigène recombinant, soit le rKE16, soit le rK39. Le choix du réactif doit tenir compte des souches circulantes dans la région considérée [7,8]. Le TDR leishmaniose permet une orientation diagnostique rapide en particulier en pédiatrie où le principal diagnostic différentiel reste les leucémies en attendant une confirmation par un laboratoire spécialisé.

4.5. Bilharziose

Les bilharzioses représentent un problème de santé publique dans de nombreuses régions du monde. Le *gold standard* du diagnostic est la mise en évidence des œufs du parasite dans les selles ou les urines en fonction de l'espèce mais la sensibilité est médiocre. Pour les études épidémiologiques la sérologie est plus adaptée. Les premiers résultats obtenus avec un TDR destiné au diagnostic des bilharzioses à *Schistosoma mansoni* et à *S. haematobium* [9] semblent intéressants pour apprécier la prévalence de la maladie, et en tant que méthode diagnostique dans chez les enfants où la sensibilité du TDR est identique à celle d'un examen direct unique, mais inférieure à la pratique d'examen répétés.

5. Conclusion

Les TDR facilement réalisables par des laboratoires non spécialisés en parasitologie, ont l'avantage de fournir un résultat rapi-

dement et d'être réalisable « au coup par coup ». Cependant, ils présentent des performances fonction du réactif considéré et la possibilité de résultats faussement négatifs ou positifs impose que l'interprétation des résultats soit faite par des biologistes formés. Leur développement à d'autres pathologies telles que l'hydatidose et même la toxoplasmose doit être associé à des études de performance avant leur utilisation par le biologiste. Dans les cas litigieux, c'est le dialogue entre cliniciens et biologistes qui permet l'interprétation des résultats et optimise la prise en charge du patient.

Références

- [1] OMS. Tests diagnostiques rapides du paludisme, 2004. Accessible à : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43395/1/929061188X_fre.pdf?ua=1
- [2] Houzé S, Boutron I, Marmorat A, et al. Performance of rapid diagnostic tests for imported malaria in clinical practice: results of a national multicenter study. *PLoS One* 2013;8:e75486.
- [3] Marx A1, Pewsner D, Egger M, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. *Ann Intern Med* 2005;142:836-46.
- [4] El-Moamly AA1, El-Sweify MA, Hafez MA. Using the AD12-ICT rapid-format test to detect *Wuchereria bancrofti* circulating antigens in comparison to Og4C3-ELISA and nucleopore membrane filtration and microscopy techniques. *Parasitol Res* 2012;111:1379-83.
- [5] World Health Organization. 2010. Control and prevention of Chagas disease in Europe: report of a WHO informal consultation (jointly organized by WHO headquarters and the WHO Regional Office for Europe) Geneva, Switzerland, 17 to 18 December 2009. WHO/HTM/NTD/IDM/2010.1. http://www.fac.org.ar/1/comites/chagas/Chagas_WHO_Technical%20Report_16_06_10.pdf.
- [6] Flores-Chavez M, Cruz I, Nieto J, et al. Sensitivity and Specificity of an Operon Immunochromatographic Test in Serum and Whole-Blood Samples for the Diagnosis of *Trypanosoma cruzi* Infection in Spain, an Area of Nonendemicity. *CVI* 2012;19:1353-59.
- [7] Chappuis F, Rijal S, Soto A, et al. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. *BMJ* 2006;333:723.
- [8] Cunningham J, Hasker E, Das P, et al. Global Comparative Evaluation of Commercial Immunochromatographic Rapid Diagnostic Tests for Visceral Leishmaniasis. *CID* 2012;55:1312-1319.
- [9] Coulibaly J, N'Goran E, Utzinger J, et al. A new rapid diagnostic test for detection of anti-*Schistosoma mansoni* and anti-*Schistosoma haematobium* antibodies. *Parasites & Vectors* 2013;6:29.

Prise en charge nutritionnelle de l'enfant polyhandicapé

D. Ley*, M. Gottrand, F. Gottrand

Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, Univ. Lille 2, Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex, France

1. Introduction

Le « polyhandicap » est défini par un handicap grave à expressions multiples associant déficience motrice et déficience mentale sévère ou profonde, entraînant une restriction extrême de l'autonomie et des possibilités de perception, d'expression et de relation. Le polyhandicap est actuellement plutôt considéré dans une dimension plus fonctionnelle comme une situation de vie spécifique d'une personne présentant un dysfonctionnement cérébral, précoce ou survenu en cours du développement, ayant pour conséquence de graves perturbations à expressions multiples et évolutives de l'efficacité motrice, perceptive, cognitive et de la construction des relations avec l'environnement physique et humain. Les difficultés d'alimentation sont fréquentes dans le polyhandicap et peuvent être responsables de dénutrition, retard de croissance statural et pubertaire, carences en micronutriments et ostéopénie. La prévalence réelle de la malnutrition chez l'enfant polyhandicapé est inconnue et dépend de la population concernée (institutionnalisée, ambulatoire), et de la méthode d'évaluation de la dénutrition. On peut estimer globalement que 30 à 50 % des enfants atteints de polyhandicap sont dénutris. La prévalence de la dénutrition augmente avec l'âge et la sévérité du handicap. Ainsi les enfants classés niveau V de la Growth Motor Function classification (c'est-à-dire n'ayant aucune mobilité même avec assistance technique (fauteuil roulant poussé par un tiers)) ont le risque le plus élevé de présenter une dénutrition (pouvant atteindre près de 80 % de cette population). À côté du déficit énergétique et protéique, des déficits en micronutriments (fer, zinc, cuivre, vitamine D, carnitine, acide folique et vitamine B12) sont décrits chez 10 à 55 % des patients. Enfin une densité minérale osseuse faible (< -2 DS) s'observe chez près de 70 % des patients polyhandicapés avec un risque annuel de fracture de 4 %.

La **physiopathologie de la malnutrition** est multifactorielle, mais majoritairement liée à un défaut d'apport nutritionnel (Tableau 1).

Tableau 1
Causes de malnutrition chez l'enfant polyhandicapé

Défaut d'apport	
	Atteinte neurologique centrale Inappétence Troubles cognitifs Lenteur des repas Dépendance
	Douleur Spasticité Luxation, fractures
	Problèmes orthopédiques, défaut d'installation Scoliose Hypertonie Mauvaise tenue de tête
	Problèmes stomatologiques, ORL, pulmonaires Hypersalivation Macroglossie Défaut occlusion dentaires/articulé dentaire Fausses routes
	Problèmes digestifs Reflux gastro-œsophagien Constipation Aérophagie Troubles de la motricité digestive
	Dépression
	Effets secondaires des médicaments
Augmentation de la dépense énergétique	Infection Stress opératoire Mouvements anormaux Spasticité

*Correspondance :
delphine.ley@chru-lille.fr

2. Évaluation de l'état nutritionnel

La biologie a peu d'intérêt en pratique pour évaluer la dénutrition. Par contre, elle est utile pour dépister les carences en minéraux, vitamines et micronutriments, fréquents dans cette population. L'évaluation de l'état nutritionnel repose en pratique sur des mesures simples incluant le poids, la taille, le périmètre brachial et le pli tricipital qu'il convient de réaliser tous les 6 mois pour apprécier, plus qu'une mesure à un temps donné, la dynamique de la croissance pondérale et staturale. Le poids peut être difficile à mesurer si l'enfant ne peut tenir debout. Il faut disposer dans toute structure accueillant des patients polyhandicapés (hôpitaux, structure de rééducation ou médicosociale) de balance de précision, siège balance et de lit/brancard de pesée. Il est recommandé de peser les patients toujours dans les mêmes conditions, à la même heure et en vêtements légers (sans chaussures, attelle ou corset). La taille est influencée par l'état nutritionnel mais aussi par des facteurs génétiques et hormonaux (et n'est donc pas forcément le reflet d'une dénutrition chronique). En pratique elle est quasi impossible à mesurer précisément à cause de l'impossibilité de tenir debout et/ou des déformations et rétractions. On peut alors mesurer l'envergure (toise, mètre ruban), la longueur couchée (toise, mètre ruban) ou faire des mesures segmentaires (distance talon genou (toise), hauteur du fémur (mètre ruban). La mesure de la longueur talon genou (avec une toise sur le membre demi fléchi) est la plus utilisée, mais avec une erreur de +/- 10 cm dans l'estimation de la taille. Des courbes de poids et de taille ont été établies chez les enfants présentant un polyhandicap, en fonction de l'importance de leur handicap. Cependant, elles ne sont qu'une photographie de l'évolution du poids et de la taille dans cette population et ne doivent pas être considérées comme des normes auxquelles se référer pour diagnostiquer une dénutrition ni décider d'un soutien nutritionnel. Il faut donc utiliser les courbes de la population normale pour le calcul des paramètres nutritionnels (IMC, rapport poids pour la taille ou taille pour l'âge). Les seules mesures du poids et de la taille ne sont pas suffisantes pour apprécier l'état nutritionnel. La mesure des périmètres (en particulier brachial) et des plis cutanés (surtout bicipital et tricipital) devrait être réalisée régulièrement car elle est facile à faire et non coûteuse, et évalue la masse grasse périphérique. L'absorptiométrie biphotonique permet une évaluation plus précise de la composition corporelle mais n'est pas réalisée en routine clinique d'autant que les rétractions peuvent en gêner la réalisation. Par contre la mesure de la densité minérale osseuse est recommandée de façon régulière compte-tenu du risque élevé de déminéralisation dans cette population avec un risque fracturaire et un retentissement potentiel (douleurs osseuses) sur la qualité de vie. L'évaluation de paramètres biologiques doit aussi faire partie de l'évaluation nutritionnelle d'un patient porteur d'un polyhandicap et être mesurée une fois par an (urée, créatinine, ionogramme sanguin, glycémie, numération formule plaquettes, ferritine, fer sérique, calcium, phosphore, magnésium, albumine ou protéines totales, transaminases, vitamines A, B12, D, E, acide folique, parathormone, zinc).

3. Comment dépister les enfants à risque ? Les signes d'alerte

Quatre questions permettent de repérer des troubles de l'alimentation et de la déglutition sans forcément de risque de dénutrition associée : combien de temps durent les repas de l'enfant ? Est-ce que le temps du repas est stressant pour l'enfant ou ses parents ? Est-ce que l'enfant prend du poids correctement ? y-a-t-il des signes évoquant des problèmes respiratoires ? Des repas durant plus de 30 minutes de façon régulière, des repas stressant pour l'enfant ou ses parents, une perte de poids ou l'absence de prise de poids depuis 2 ou 3 mois chez un enfant jeune, un encombrement respiratoire au moment des repas, un gargouillement, ou une maladie respiratoire chronique, doivent faire évoquer des troubles de l'alimentation et de déglutition. Les signes suivants sont des signes d'alarme de dénutrition : complications de décubitus, troubles cutanés, mauvaise circulation sanguine périphérique, rapport poids/taille < -2 DS, pli tricipital < 10^e percentile pour l'âge et le sexe, graisse ou aire musculaire brachiale < 10^e percentile, absence de prise de poids ou cassure de la courbe pondérale et/ou retard de croissance staturale.

4. Évaluation des besoins nutritionnels

Il n'existe pas de recommandations spécifiques établies dans cette population, et on se réfère donc aux besoins recommandés pour la population générale tant pour l'énergie, les protéines et les micronutriments. Les apports recommandés pour l'âge surestiment souvent les besoins en raison de la réduction fréquente de la taille et du poids et de l'activité physique. Les variations du tonus musculaire et de l'activité physique influencent les besoins énergétiques. Des apports supplémentaires sont parfois nécessaires pour le rattrapage mais il existe un risque à terme d'obésité ; après une phase d'augmentation des apports pour assurer un rattrapage en cas de dénutrition, il faut réévaluer les besoins nutritionnels et réduire les apports pour éviter ce risque d'obésité. Chez des enfants ayant un état nutritionnel stable et non déambulant, les besoins énergétiques sont proches de la dépense énergétique de repos qui peut être calculée par les formules intégrant le poids, la taille, l'âge et le sexe. La surveillance de l'évolution du poids et des plis cutanés dans le temps permet en pratique d'adapter les besoins nutritionnels de façon individuelle. Enfin une attention particulière doit être portée sur l'apport hydrique souvent insuffisant chez ces patients (soif non exprimée, réduction des liquides du fait des fausses routes).

5. Prise en charge nutritionnelle

La prise en charge nutritionnelle fait partie intégrante de la prise en charge globale de ces patients, à l'âge pédiatrique comme à l'âge adulte, un nombre croissant de ces patients atteignant l'âge adulte. L'évaluation et la prise en charge nutritionnelles doivent idéalement être multidisciplinaires, associant autant

que nécessaire médecin (pédiatre, nutritionniste, médecin de médecine physique et réadaptation), diététicienne, infirmière, orthophoniste, kinésithérapeute, psychologue et éducateur. La prise en charge nutritionnelle est multiprofessionnelle et associée :

- Mesures rééducatives (installation, orthophonie) ;
- Traitements symptomatiques (traitement du reflux gastro-œsophagien, de la spasticité, de la douleur, soins dentaires...) ;
- Adaptations de l'alimentation (eau gélifiée, épaississants) ;
- Enrichissement de l'alimentation spontanée en fonction des goûts et des compétences (fausse route) de l'enfant en privilégiant la dimension plaisir et l'installation avec respect de la séquence : temps – ambiance – adaptation ;
- Compléments nutritionnels ; même si aucune étude n'a démontré à ce jour leur efficacité dans cette population

compte-tenu du risque de lassitude et d'abandon et surtout de la substitution à une alimentation spontanée ;

- Nutrition entérale. La durée souvent très prolongée voire à vie de la nutrition entérale doit faire préférer la gastrostomie per endoscopique qu'il faut précocement présenter et expliquer aux familles comme une aide et non une menace ou une sanction. Le soutien nutritionnel est à la fois un soin de support et de confort mais peut être considéré comme un traitement et peut donc faire l'objet de discussion éthique. L'alimentation par la bouche exclusive doit être préférée si elle est suffisante, sûre, non stressante (pour le patient et son entourage) et n'est pas trop longue. Quand la durée cumulée des repas dépasse 3 heures par jour, une nutrition entérale doit être discutée. Les indications de la nutrition entérale sont des apports nutritionnels insuffisants et/ou une alimentation orale dangereuse

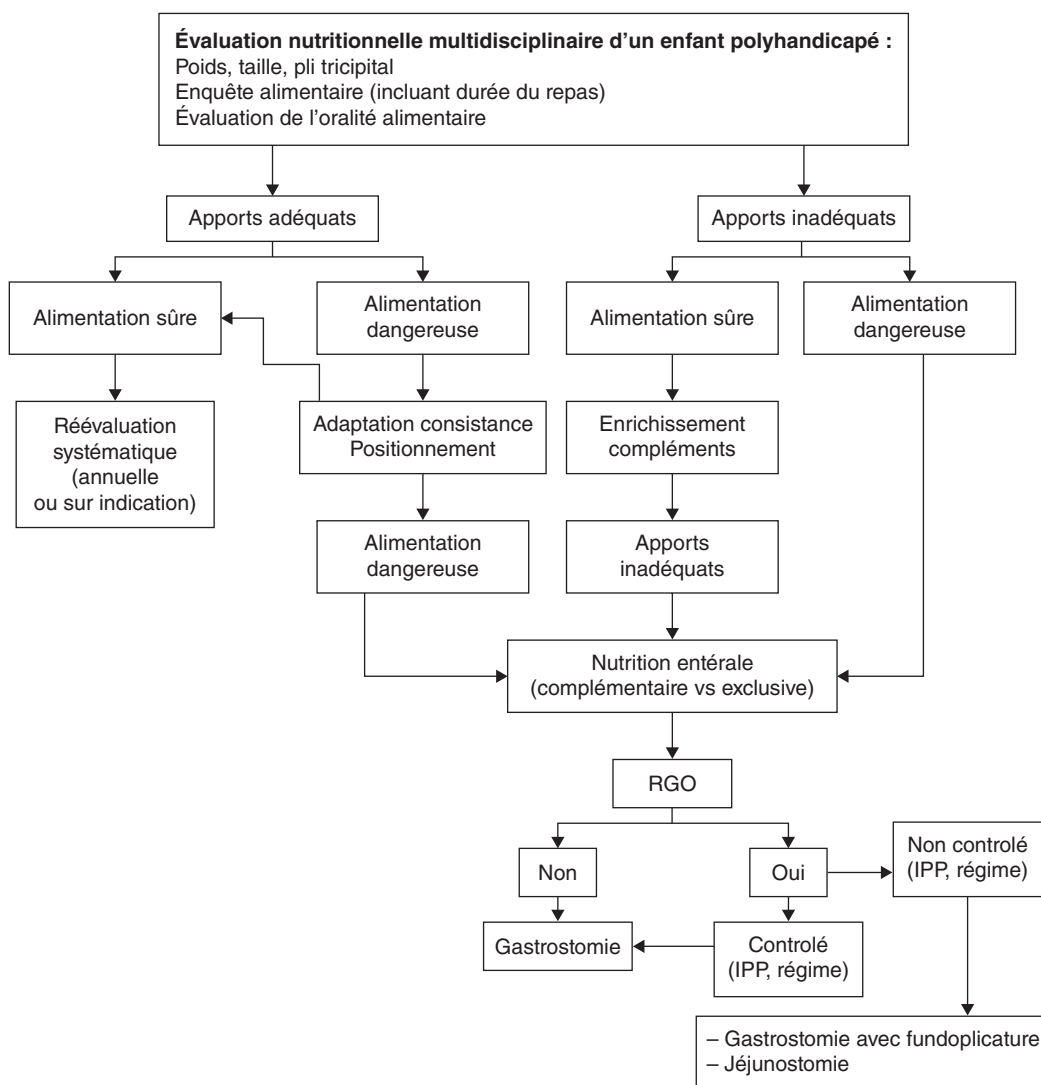


Figure 1. Stratégie de la prise en charge nutritionnelle chez un enfant polyhandicapé. (D'après Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. ESPGHAN – Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurologically Impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr (soumis).

(figure 1). Quand une nutrition entérale est nécessaire, un produit polymérique isocalorique contenant des fibres est indiqué en première intention. Des produits hypercaloriques peuvent être nécessaires en cas de dénutrition importante pour aider au rattrapage. Il existe un risque d'obésité si les besoins nutritionnels ne sont pas réévalués régulièrement une fois le poids de forme obtenu. En cas de mauvaise tolérance (vomissements, nausées) une formule à base de protéines solubles peut être proposée. La nutrition entérale peut être administrée en bolus (après un repas per os) et/ou en continue nocturne. Le choix dépend des souhaits du patient, de sa famille, de son mode de vie, de ses activités diurnes, et de la tolérance de la nutrition entérale. Le recours à une nutrition jéjunale est limité à la gastroparésie et au reflux gastro-œsophagien sévère pour lesquels une indication de fundoplicature n'est pas retenue (Fig. 1). La réalisation d'une intervention anti-reflux ne doit pas être systématique au moment de la pose d'une gastrostomie et se limite au reflux gastro-œsophagien non contrôlés par le traitement médical (Fig. 1).

6. Conclusion

La prise en charge nutritionnelle précoce doit être intégrée au projet thérapeutique souvent complexe proposé à l'enfant polyhandicapé. L'adhésion des parents, et de l'enfant s'il le peut, à ce projet peut être longue et difficile à obtenir et nécessite des informations claires, cohérentes et répétées tout au long du suivi de l'enfant. Le maintien d'un bon état nutritionnel diminue la morbidité et améliore la qualité de vie de l'enfant polyhandicapé et de ses parents.

Références

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

La nutrition comme traitement dans le handicap neurologique

T. Billette de Villemeur^{1,*}, M.-C. Nougues¹, S. Valence¹, C. Freihuber¹, A. Isapof¹, C. Rousseau², L. Barchou², K. Geraldès², C. Desprairies¹, E. Amouyal¹, H. Mansour¹, M. Baron¹, A. Maroni¹, B. Dubern³, D. Rodriguez¹

¹UPMC, Groupe de recherche clinique, ConCer-LD et Neuropédiatrie, Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France

²Service de diététique, Hôpital Trousseau, AP-HP, France

³Service de nutrition et gastro-entérologie, Hôpital Trousseau, AP-HP, France

1. Introduction

Une alimentation adaptée aux besoins de l'enfant en situation de handicap lui permet d'atteindre, ou de maintenir, un état nutritionnel optimal en vue du meilleur état fonctionnel possible. La nutrition constitue parfois un traitement spécifique comme dans certaines épilepsies et maladies métaboliques. Sa mise en place et son adaptation à l'évolution de l'enfant nous confrontent parfois à des questions éthiques lorsqu'il y a conflit entre le bénéfice de l'apport nutritionnel et les limites de l'état nutritionnel possible à atteindre dans certaines situations complexes.

2. Obtenir un état nutritionnel satisfaisant chez l'enfant handicapé

Idéalement, adapter les apports aux besoins théoriques de l'enfant selon son âge, sa taille ou un poids « cible », permet d'améliorer un état nutritionnel dont on constate qu'il a un retentissement favorable sur la vigilance, le sommeil, la motricité ou le confort global de l'enfant. La conséquence en est une amélioration neurologique fonctionnelle de l'enfant sans pour autant que la pathologie responsable en soit modifiée. Mais en neurologie pédiatrique l'objectif principal recherché dans le traitement est fonctionnel, et à ce titre la nutrition est déjà un traitement permettant l'amélioration de la maladie neurologique de l'enfant handicapé.

Toutefois, cet équilibre nutritionnel peut être très différent de ce que laisserait prévoir les besoins théoriques. Une adaptation à chaque enfant et à son évolution, son âge, son activité, son confort, nécessite un suivi nutritionnel spécialisé et multidisciplinaire (diététicien, gastro-entérologue-nutritionniste, neuropédiatre, parents). On adaptera les apports et les modalités de l'alimentation à un éventuel surpoids qu'explique la trop faible

activité d'un enfant ayant des troubles moteurs, à l'intolérance digestive corrélée à une hypotonie axiale ne permettant pas la station assise autonome ou à des fausses routes alimentaires et salivaires mettant en péril l'arbre pulmonaire. L'état d'équilibre optimal recherché doit tenir compte du fait que la situation de handicap place l'enfant à un niveau d'homéostasie qui lui est propre [1], différent de la moyenne et de ses variations habituellement tolérées, et que cette homéostasie individuelle doit être respectée sous peine de rendre malade l'enfant handicapé que l'on cherche à améliorer et de voir une situation précaire mais stable se décompenser en cherchant à la ramener vers une norme.

3. Nutrition comme traitement curatif de certaines maladies neurologiques

Certaines maladies peuvent être traitées ou améliorées par un traitement nutritionnel spécifique. Dans le déficit du transporteur du glucose [2] vers le cerveau (maladie de de Vivo) le régime cétogène permet de substituer l'apport calorique glucidique déficient par un apport en corps cétonique et de voir régresser les accès de mouvements anormaux, les accès paralytiques, les crises d'épilepsie, et, à un moindre degré, d'améliorer le déficit intellectuel. Ailleurs, le régime cétogène, sans que l'on en connaisse totalement les mécanismes d'action précis [3], permet de contrôler certaines épilepsies et de stopper certains états de mal épileptique, rebelles aux antiépileptiques.

4. Nutrition comme traitement préventif du handicap

Ces traitements par régime alimentaire spécifiques sont destinés à supprimer de l'apport alimentaire normal certains éléments toxiques dans certaines maladies métaboliques. La phénylcétonurie, dépistée systématiquement à la naissance, en est le prototype. Cette maladie pourvoyeuse d'un déficit intellectuel avec des troubles du spectre autistique et souvent une épilepsie (syndrome de West) est liée à un déficit de la phé-

*Correspondance :
thierry.billette@aphp.fr

nylalanine hydroxylase dont les conséquences pathogènes sont compensées par la restriction rigoureuse de l'apport alimentaire de phénylalanine durant toute l'enfance et l'adolescence [4]. Ce traitement nutritionnel permet à ces enfants de se développer normalement. Chez les enfants phénylcétonuriques qui n'ont pas été dépistés à la naissance et qui ont développé une encéphalopathie, la mise secondaire au régime de restriction de phénylalanine permet une amélioration fonctionnelle, notamment sur les troubles du comportement. Ailleurs, c'est l'apport nutritionnel supplémentaire d'un acide aminé qui permet de prévenir la microcéphalie et la déficience mentale du déficit en sérine [5] ou de les limiter s'ils sont déjà présents lors du diagnostic.

5. Éducation nutritionnelle des parents et prévention du handicap neurologique

Nous avons vu que le traitement nutritionnel de la phénylcétonurie dans l'enfance et l'adolescence permettait à ces enfants de devenir des adultes normaux. Cependant, dans cette pathologie, le traitement nutritionnel doit aussi comporter une éducation des femmes phénylcétonuriques pour éviter le report à la génération suivante du handicap, par une fœtopathie phénylcétonurique. S'agissant d'une pathologie génétique récessive, les enfants de ces femmes sont, sauf exception, hétérozygotes sains. Cependant la phénylalanine étant toxique pour le cerveau en développement, la vie embryonnaire et fœtale doit être protégée des taux maternels élevés et les femmes doivent donc reprendre le régime drastique de leur enfance tout au long de leur grossesse pour que leur progéniture soit indemne de handicap neurologique lié à la phénylcétonurie maternelle [6]. De même, certains régimes végétaliens stricts sont délétères pour les fœtus des femmes qui s'y adonnent. Le déficit en vitamine B12 induit par ces régimes [7], s'ils ne sont pas correctement contrôlés, peuvent aboutir à une encéphalopathie progressive du nourrisson, parfois irréversible, voire mortelle, si le déficit alimentaire en vitamine B12 n'est pas compensé par une vitaminothérapie de la mère pendant la grossesse et de l'enfant nourri par allaitement maternel exclusif de façon prolongée.

6. Nutrition et handicap, problèmes éthiques

Parfois la nutrition aggrave les comorbidités comme lorsqu'il existe une insuffisance rénale qui limite les possibilités de

l'apport protéique qui serait nécessaire pour lutter contre les escarres, contre la douleur, pour améliorer le contact et la communication, pour faciliter le positionnement ou la mobilisation de l'enfant polyhandicapé. Le compromis entre le bénéfique et le risque pose alors des questions éthiques et un difficile compromis du mode de nutrition.

« La nutrition et l'hydratation artificielles constituent des traitements qui peuvent être arrêtés » indique la loi dite Klaeys-Leonetti [8] quand « ils résultent d'une obstination déraisonnable », c'est-à-dire « lorsqu'ils apparaissent inutiles, disproportionnés ou lorsqu'ils n'ont d'autre effet que le seul maintien artificiel de la vie ». Cette définition juridique de la nutrition et de l'hydratation, correspond à la situation particulière de l'adulte qui demande un arrêt de traitement et un accompagnement de fin de vie. Cependant son application à l'enfant handicapé n'ayant pas la possibilité de s'exprimer, n'est pas sans poser des questions éthiques difficiles.

Références

- [1] Canguilhem G, Essai sur quelques problèmes concernant le normal et le pathologique, 1943, Clermont-Ferrand, « La Montagne ».
- [2] Akman CI, Yu J, Alter A, et al. Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment. *J Pediatr* 2016;171:220-6.
- [3] Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol* 2017;30:187-192.
- [4] van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;9. [Epub ahead of print]
- [5] Benke PJ, Hidalgo RJ, Braffman BH, et al. Infantile Serine Biosynthesis Defect Due to Phosphoglycerate Dehydrogenase Deficiency. *J Child Neurol* 2017;1. [Epub ahead of print]
- [6] Waisbren SE, Rohr F, Anastasoiaie V, et al. Maternal Phenylketonuria: Long-term Outcomes in Offspring and Post-pregnancy Maternal Characteristics. *JIMD Rep* 2015;21:23-33.
- [7] Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of Nutritional Vitamin B12 Deficiency in Infants: Case Series From India and Literature Review. *J Child Neurol* 2015;30:1831-7.
- [8] Loi n° 2016-87 du 2 février 2016 créant de nouveaux droits en faveur des malades et des personnes en fin de vie publiée au Journal Officiel du 3 février 2016. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031970253&dateTexte=&categorieLien=id>

Obésité et handicap

B. Dubern*

*Nutrition et Gastroentérologie Pédiatriques, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter,
75012 Paris, France*

Selon la MDPH (article 114 de la loi de 2005), un handicap est représenté par toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant. L'obésité massive de l'enfant est une situation au cours de laquelle un handicap le plus souvent fonctionnel peut être observé. À l'inverse, l'obésité peut faire partie intégrante de la pathologie responsable du handicap (autisme, maladies neuromusculaires, obésité syndromique comme le syndrome de Prader-Willi (SPW) par exemple). Dans l'obésité massive, les complications sévères comme le syndrome d'apnées du sommeil nécessitant une ventilation nasale nocturne sont à l'origine d'altération de la qualité de vie et de handicap fonctionnel. C'est aussi le cas des douleurs ostéo-articulaires fréquemment décrites comme récemment dans une cohorte américaine de jeunes candidats à la chirurgie bariatrique. Ces altérations peuvent alors être à l'origine d'un absentéisme scolaire voire de difficultés d'apprentissage à l'origine du handicap [1,2].

Le handicap est aussi une situation à risque d'obésité voire fait partie du phénotype comme cela est observé dans les obésités syndromiques. Ainsi, dans les populations atteintes de handicap, la prévalence de l'obésité est plus élevée que dans la population générale et touche jusqu'à 30 % des enfants en situation de handicap et près d'un adulte sur 2 [3]. Les mécanismes impliqués sont multiples et incluent principalement la réduction de l'activité physique et des dépenses énergétiques par réduction de la masse maigre mais aussi l'impulsivité alimentaire parfois associée à une impulsivité comportementale, et enfin l'effet de certains médicaments sur la balance énergétique (neuroleptiques par exemple).

Les obésités syndromiques qui associent une obésité précoce à d'autres anomalies neurodéveloppementales et notamment une déficience intellectuelle sont des modèles physiopathologiques associant obésité et handicap. C'est le cas du SPW. Sur le plan physiopathologique, l'obésité dans le SPW est liée à des anomalies de la composition corporelle avec des masses musculaires réduites et une expansibilité extrême du tissu adipeux [4]. De plus, récemment, une atteinte du contrôle central de la prise alimentaire a été décrite avec défaut de clivage des hormones impliquées dans la voie clé du contrôle de la prise alimentaire

appelée voie leptine/mélanocortines [5]. Le syndrome de Bardet-Biedl en est un autre exemple. Il s'agit d'une pathologie des cils primaires (ciliopathie) avec entre autres une atteinte rétinienne (rétinite pigmentaire) et une obésité possiblement due à un défaut de transport du récepteur du la leptine impliqué dans la voie leptine/mélanocortines [6].

Le lien entre autisme et obésité est plus discuté avec des prévalences variables selon les études [7,8]. Cependant, le comportement alimentaire peut être inhabituel et caractérisé par des rituels autour de l'alimentation, phobies fréquentes (même couleur ; textures) avec un panel alimentaire souvent restreint [7,8]. La prise en charge de l'obésité doit être adaptée et spécifique de chaque situation. Ainsi, en cas d'obésité syndromique avec déficience intellectuelle, la prise en charge diététique va être capitale et va avoir comme objectif de ritualiser l'alimentation autour du nombre d'aliments autorisés à chaque repas mais aussi de leur présentation (plateau-repas par exemple). La mise en place d'une activité physique adaptée va de même être nécessaire. Le dialogue avec une collaboration étroite entre les parents, la famille et les professionnels en charge de l'enfant (équipe hospitalière, IME, SESSAD, etc.) est indispensable.

Références

- [1] Bout-Tabaku S, Michalsky MP, Jenkins TM, et al. Musculoskeletal Pain, Self-reported Physical Function, and Quality of Life in the Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) Cohort. *JAMA Pediatr* 2015;169:552-9.
- [2] Ryder JR, Edwards NM, Gupta R, et al. Changes in Functional Mobility and Musculoskeletal Pain After Bariatric Surgery in Teens With Severe Obesity: Teen-Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Pediatr* 2016;170:871-7.
- [3] Llyod M, Foley J, Temple V. Body mass index of children and youth with an intellectual disability by country economic status. *Prev Med* 2014 9:197-201.
- [4] Lacroix D, Moutel S, Coupaye M, et al. Metabolic and adipose tissue signatures in adults with prader-willi syndrome: a model of extreme adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:850-9.
- [5] Burnett L, Leduc C, Sulsona C, et al. Deficiency In Prohormone Convertase Pci Impairs Prohormone Processing In Prader-Willi Syndrome. *J Clin Invest* 2017 127:293-305.
- [6] Mariman EC, Vink RG, Roumans FG et al. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk. *Br J Nutr* 2016;116:576-92.
- [7] Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and Autism. *Pediatrics* 2015;136:1051-61.
- [8] Ranjan S, Nasser JA. Nutritional status of individuals with autism spectrum disorders: do we know enough? *Adv Nutr* 2015;6:397-407.

*Correspondance :
beatrice.dubern@aphp.fr

L'immunothérapie spécifique par voie orale en allergie respiratoire

A. Carsin*, I. Cabon-Boudard, B. Sterling, J.-C. Dubus

Unité de pneumologie pédiatrique, CHU Timone Enfants, APHM, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille, France

1. Introduction

L'immunothérapie spécifique (ITS) est le seul traitement pouvant influencer sur l'histoire naturelle de la maladie allergique. L'ITS (ou désensibilisation spécifique) est une thérapeutique utilisée depuis plus d'un siècle. Historiquement, l'ITS devait réduire la production d'IgE et augmenter la production d'IgG en particulier d'IgG4 (agissant comme des anticorps bloquants). Le mécanisme prédominant repose probablement sur une modification des réponses cellulaires T, que ce soit par un phénomène de déviation immunologique (stimulation des lymphocytes Th0/Th1), par anergie lymphocytaire T (diminution des Th2/Th0), ou plutôt par induction de tolérance (apparition de lymphocytes T régulateurs Treg). Les mécanismes immunologiques ont été essentiellement décrits dans l'ITS par voie sous cutanée. L'ITS par voie orale, utilisée depuis 25 ans s'appuie sur les mêmes mécanismes avec un rôle d'autant plus pertinent des cellules dendritiques, présentatrices d'antigène, présentes en abondance dans la bouche. Des progrès significatifs ont été réalisés concernant l'efficacité et la sécurité de l'ITS. Cependant, l'ITS reste sous utilisée probablement notamment en raison d'un manque de consensus quant à l'efficacité documentée, les données insuffisantes en terme de coût/efficacité et la méconnaissance de l'ITS par les médecins. La standardisation des extraits allergéniques s'est largement développée.

2. À partir de quel âge ?

En France, l'ITS est recommandée à partir de l'âge de 5 ans. Plusieurs études ont montré que l'ITS pourrait être utilisée dès l'âge de 3 ans.

3. Pour quelles indications ?

L'ITS est efficace chez les patients mono ou polysensibilisés si l'allergène utilisé pour l'ITS est celui qui est responsable de

l'allergie. Il est donc fondamental de différencier sensibilisation et allergie. Le consensus international sur l'ITS insiste ainsi sur l'importance de la sélection des répondeurs fondée sur l'étude de l'endotype de chaque patient pour augmenter l'efficacité et la sécurité du produit.

4. Rhinite allergique

Selon l'ARIA, l'ITS est indiquée dans le traitement de la rhinite allergique intermittente ou persistante modérée à sévère en particulier chez ceux qui ne répondent pas aux traitements usuels. Les extraits standardisés doivent être utilisés dans la pratique clinique car l'efficacité et la sécurité de l'ITS dépendent de la qualité de l'extrait. L'ITS a montré son efficacité sur la réduction des symptômes et l'utilisation de traitement.

5. Asthme allergique

Actuellement, il n'existe pas de preuves formelles d'efficacité de l'ITA sur l'évolution de l'asthme de l'enfant. Il n'y a à ce jour pas d'indication à utiliser l'ITA chez un enfant asthmatique. En revanche, l'ITA peut être utilisée chez un enfant asthmatique contrôlé dans le but de traiter la rhinite allergique.

Une étude récente a été conduite dans le but de mettre en évidence le rôle préventif de l'ITS dans l'apparition de l'asthme. Il s'agit de l'étude GAP qui concerne 812 enfants âgés de 5 à 12 ans, atteints d'une rhinite allergique aux pollens de graminées, non asthmatiques recevant pendant 3 ans un lyophilisat sublingual d'extrait allergénique de pollen de phléole des prés versus placebo. Les résultats ne sont à ce jour pas publiés mais l'ITS semblerait avoir une influence sur la survenue de symptômes d'asthme.

6. Apparition de nouvelles sensibilisations

Plusieurs revues et conférences de consensus mettaient en avant l'intérêt de l'ITS pour réduire la probabilité de développer de nouvelles sensibilisations allergéniques chez des patients allergiques mono ou polysensibilisés. Cette donnée est récemment remise en question dans une méta analyse de 2016.

*Correspondance :
ania.carsin@ap-hm.fr

7. Quelle est la durée du traitement ?

L'ITS doit être réévaluée à 1 an pour juger de son efficacité, de sa tolérance et de la nécessité ou non de la poursuivre. La durée recommandée est actuellement de 3 ans à 5 ans avec un effet rémanent à l'arrêt du traitement.

8. Quels allergènes ?

La sélection de l'allergène pertinent est basée sur la combinaison de l'histoire clinique et de la mise en évidence d'une sensibilisation (prick test positif et/ou IgE spécifique positive). La biologie moléculaire est une aide pour exclure les sensibilisations liées aux réactions croisées entre les allergènes. Il est recommandé d'utiliser un seul extrait allergique (moindre efficacité de l'utilisation de plusieurs allergènes).

La voie sublinguale est validée pour des allergènes standardisés tels que les graminées principalement et les acariens. La plupart des données disponibles concernent les acariens, les pollens et les squames animales. L'efficacité et l'innocuité des allergènes de moisissures ou de blattes sont moins connues.

9. Quelles sont les modalités de traitement ?

Pour un traitement co-saisonnier, l'ITS doit être débutée 4 mois avant le début de la saison pollinique jusqu'à la fin de la saison et repris de la même façon la saison suivante.

Il existe 2 types de formes orales : les solutions sublinguales d'extrait allergénique (Staloral[®] ou Osiris[®]) et les lyophilisats oraux disponibles uniquement pour les pollens de graminées (Grazax[®], Oralair[®]) qui ont l'avantage de ne pas être conservés au frais.

10. Quelles sont les contre-indications ?

Les contre-indications restent l'asthme non contrôlé, le traitement par β -bloquants, la mauvaise observance du patient, les maladies sous-jacentes sévères et/ou auto-immunes.

11. Quels sont les effets indésirables ?

Les réactions systémiques sont rares et sont décrites avec la voie injectable. Une étude prospective européenne a inclus les patients âgés de 18 ans ou moins traités par ITS. L'étude s'intéressait aux réactions systématiques sous ITS (par voie injectable et orale) et à la mise en évidence des facteurs de risque des réactions systémiques. Un total de 1563 patients a été évalué (âge moyen : $11,7 \pm 3,9$ ans, rhinite : 93,7 %, asthme : 61,5 %, polysensibilisation : 62,5 %). Dans une analyse univariée, le risque de réaction systémique était plus faible chez les patients sensibilisés aux acariens et plus élevé dans les cas de polysensibilisation pollinique (> 3), d'utilisation d'extraits de pollens de graminées et d'extraits naturels.

Les effets secondaires les plus fréquemment décrits étaient transitoires, légers et localisés au niveau de la muqueuse orale comme le prurit et l'œdème.

12. Conclusion

L'ITS, seul traitement curatif de l'allergie, doit être utilisée dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique. Des études sont encore nécessaires pour proposer l'ITS dans le traitement curatif ou préventif de l'asthme de l'enfant.

Références

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

Les anti-IgE et les anti-interleukines

L. Giovannini-Chami*

Service de Pneumo-Allergologie Pédiatrique, Hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval,
57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

1. Introduction

L'asthme sévère concerne 0,5 % de la population pédiatrique et 4,5 % des enfants asthmatiques, ce qui représente environ 80 000 enfants en France. Les coûts de santé s'avèrent extrêmement élevés liés à une morbidité considérable (recours aux soins de proximité, hospitalisation, complications). L'asthme sévère entraîne toujours une mortalité non négligeable (59 décès/an chez les moins de 45 ans en France). Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie de l'asthme sévère ont permis le développement depuis une quinzaine d'année par l'industrie pharmaceutique de nombreuses biothérapies. Les anti-IgE font désormais partie intégrantes du traitement de l'asthme sévère de l'enfant. Les anti-interleukines disponibles chez l'adulte représentent également un réel espoir thérapeutique dans les années à venir chez l'enfant.

2. Qu'est-ce qu'un asthme sévère ?

En 2014, l'ATS (American Thoracic Society) et l'ERS (European Respiratory Society) ont défini comme asthmatique sévère tout sujet qui a bénéficié d'un traitement de palier 4 ou 5 du GINA (Global Initiative for Asthma) durant l'année précédente ou qui est resté non contrôlé malgré ce traitement. Les paliers 4 et 5 du GINA correspondent à de fortes doses de corticostéroïdes inhalés (CSI) associées à des bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA), des antileucotriènes (LTRA) ou de la théophylline, aux biothérapies ou la prise de corticoïdes systémiques plus de 50 % du temps.

L'absence de contrôle est définie par au moins 1 des critères suivants : (i) pas de contrôle des symptômes (scores ACT < 20 ou ACQ > 1,5 ou "not well controlled" selon GINA/NAEPP), (ii) au moins deux exacerbations sévères par an, (iii) au moins une exacerbation menaçante par an, (iv) obstruction bronchique (VEMS < 80 %).

En 2010 GA²LEN distinguait au sein des asthmes sévères dit « problématiques » deux sous-groupes : (i) les asthmes difficiles à traiter et (ii) les asthmes sévères réfractaires au traitement. Les asthmes difficiles à traiter sont en fait accessibles à une

optimisation du traitement par le simple contrôle de facteurs de sévérité extrinsèques modifiables (observance et co-morbidités notamment). Les asthmes sévères réfractaires au traitement sont les réels « asthmes sévères » et nécessitent bien souvent de traiter au-delà des recommandations pour tenter de juguler leurs facteurs de sévérité intrinsèques. Ils doivent bénéficier d'une évaluation en milieu spécialisé afin d'écartier un diagnostic différentiel, effectuer un phénotypage et mettre en place un traitement adapté.

3. Les anti-IgE

L'omalizumab (anti-IgE) s'est imposé depuis plusieurs années en population pédiatrique comme le traitement spécifique de l'asthme atopique sévère de l'enfant. L'AMM initialement obtenu pour les adolescents a été étendu aux enfants de plus de 6 ans. Les résultats en vie réelle de la cohorte française s'avèrent très encourageants. L'omalizumab permet une majoration importante du contrôle avec à l'issue d'un an de traitement 67 % d'asthme contrôlé. La diminution du taux d'exacerbations et d'hospitalisations est respectivement de 72 et 88,5 %, la diminution de la dose de CSI est de 30 % et le VEMS a été majoré de 4,9 %. Ces résultats sont encore améliorés en termes de décroissance de CSI et de nombres d'exacerbations.

4. Les anti-interleukines

La voie des anti-IL5 a été initialement décrite comme décevante car elle a été utilisée chez des patients présentant un asthme sévère non phénotypé. En 2009 deux études princeps ont été publiées dans le New England Journal of Medicine démontrant que des injections mensuelles de mepolizumab réduisaient le nombre d'exacerbations, amélioraient les symptômes et permettaient une épargne cortisonique chez des patients présentant un asthme réfractaire hyperéosinophilique. Des injections mensuelles de reslizumab ont montré également leur efficacité dans des groupes de patients similaires. Les études de phase 3 concernant le mepolizumab (DREAM, MENSA) et le reslizumab, belralizumab (SIROCCO, CALIMA) ont confirmé ces données avec des taux de réduction des exacerbations de l'ordre de 50 %. Le mepolizumab est désormais disponible depuis 2016 dans l'asthme réfractaire hyperéosinophilique de l'adulte.

*Correspondance :
giovannini-chami.l@pediatrie-chulenal-nice.fr

D'autres voies cytokiniques font l'objet d'études avec le développement d'anticorps anti-IL13 (lebrikizumab) et anti-IL4 (dupilumab). L'utilisation de lebrikizumab en thérapie complémentaire chez des patients asthmatiques adultes mal contrôlés sous CSI a été associée à une amélioration de la fonction pulmonaire au cours d'une période de traitement de 32 semaines. Dans cette étude multicentrique randomisée, comprenant 219 patients, l'amélioration de la fonction pulmonaire était significativement plus élevée chez les patients ayant un niveau de périostine sanguin initial élevé (+ 8,2 % d'amélioration du VEMS par rapport au groupe placebo) par rapport aux patients ayant un niveau de périostine faible (+ 1,6 %). La périostine est un composant de la matrice extracellulaire produit par les cellules épithéliales des voies respiratoires en réponse à l'IL-13 et l'IL-4 et régulée à la baisse par les corticostéroïdes.

La périostine, à son tour, augmente la production de TSLP, une cytokine pro-Th2 induisant un cercle vicieux de l'inflammation Th2. Son expression dans les cellules épithéliales des voies respiratoires permet la distinction entre les patients avec un « phénotype Th2 élevé » et un « phénotype Th2 faible », chez les adultes et les enfants. La périostine est le marqueur sérique qui semble le mieux corrélé à l'éosinophilie des voies aériennes et apparaît donc comme un marqueur biologique pertinent pour la sélection

des thérapies biologiques spécifiques. Le développement du Lebrikizumab a été arrêté en juin 2016 suite aux résultats des deux études de phase III, la deuxième LAVOLTA II ne retrouvant pas de réduction significative du taux d'exacerbation.

Le dupilumab est un traitement ciblant la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4. Il a été associé à une réduction significative des exacerbations et une amélioration de la fonction pulmonaire à l'arrêt des LABA et des CSI chez des adultes présentant un asthme persistant modéré à sévère. Les récentes études de phase IIb sont prometteuses avec une amélioration de la fonction pulmonaire et la diminution du nombre d'exacerbation quel que soit le taux d'éosinophiles.

Au total, les biothérapies représentent une formidable opportunité thérapeutique dans les années à venir pour les patients ayant un asthme sévère. Ces derniers doivent être à l'heure actuelle évalués systématiquement en milieu spécialisé afin de pouvoir bénéficier des traitements les plus novateurs.

Références

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

L'induction de tolérance dans l'allergie alimentaire

A. Chauveau*

Unité d'allergologie pédiatrique Hôpital d'enfant CHRU de Nancy, rue du Morvan,
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

1. Introduction

De nombreuses études épidémiologiques montrent que la prévalence de l'anaphylaxie augmente et que l'étiologie principale de ces anaphylaxies est l'allergie alimentaire, particulièrement chez l'enfant [1]. L'allergie alimentaire est un problème majeur de santé publique sans traitement approuvé. La prise en charge habituelle est l'éviction de l'allergène et la prescription d'une trousse d'urgence en cas d'ingestion accidentelle. Le risque important d'anaphylaxie et le faible taux de guérison spontanée des allergies alimentaires les plus sévères ont amené à réfléchir à d'autres stratégies. Depuis environ 10 ans, il y a une augmentation croissante des publications sur l'induction de tolérance en allergie alimentaire.

2. Principes de l'induction de tolérance

L'induction de tolérance consiste à exposer de façon régulière le patient allergique à des doses faibles d'allergène, progressivement croissantes. Le but de ces protocoles est d'induire une désensibilisation ou une tolérance. La désensibilisation est définie par une augmentation du seuil réactogène. La tolérance, aussi appelée « absence de réponse prolongée », est définie par un changement immunologique à long terme associé à la capacité d'ingérer l'aliment sans symptôme, indépendamment de la consommation régulière de l'allergène. Cela nécessite une modulation active du système immunitaire pour promouvoir le développement de cellules T régulatrices et l'éloignement de la réponse Th2. Ces deux phénomènes (désensibilisation ou tolérance) sont accompagnés d'une augmentation des IgG4 spécifiques et d'une diminution des IgE spécifiques [2].

3. L'immunothérapie orale (ITO)

L'induction de tolérance par voie orale est la plus utilisée pour le traitement des allergies alimentaires. L'ITO se déroule en deux phases : une phase d'induction de tolérance orale avec une augmentation progressive des doses jusqu'à la dose optimale puis une phase de maintenance avec consommation quotidienne de l'allergène pour maintenir la tolérance. Avant de débiter une ITO, il est nécessaire que le diagnostic d'allergie alimentaire soit confirmée et que le seuil réactogène soit évalué. Il est également nécessaire que le patient tolère une dose suffisante pour pouvoir débiter le protocole sans danger. Actuellement, il existe une grande hétérogénéité des protocoles, notamment avec des durées très variables pour la phase d'induction.

Dans une revue de la littérature sur les ITO à l'arachide, au lait et à l'œuf [3], les taux de désensibilisation sont élevés : de 62 à 100 % pour l'arachide, de 57 à 94 % pour l'œuf et de 36 à 90 % pour le lait. Cependant, les auteurs soulignent la grande hétérogénéité de protocoles, de population et de résultats, avec peu d'études réalisées contre placebo. Seules quelques études ont pu évaluer la tolérance à long terme avec des taux de 14 à 50 % pour l'arachide. Les effets secondaires sont fréquents avec des réactions allergiques la plupart du temps modérées. Cependant, quelques études rapportent des taux de recours à l'adrénaline allant de 26 à 46 %. Le dégoût des patients pour l'allergène est très fréquent, ce qui est souvent très invalidant pour la poursuite à long terme du protocole. Par ailleurs, des cas d'œsophagite à éosinophiles secondaires à une ITO ont été décrits [4].

4. Autres méthodes d'induction de tolérance

Il existe 3 autres méthodes d'induction de tolérance en allergie alimentaire, qui sont le plus souvent utilisés dans les cas où le seuil réactogène du patient est trop faible pour débiter une immunothérapie orale. Il s'agit de l'immunothérapie percutanée (EPIT), de l'immunothérapie sublinguale (ITSL) et de l'immunothérapie orale sous traitement anti-IgE (Omalizumab).

- L'EPIT consiste en l'application continue de patch contenant une dose faible d'allergène. Les patchs sont changés de site toutes les 24 h. L'étude de Jones et al. [5] montre une efficacité modeste à 1 an de traitement, meilleure chez les jeunes enfants, avec peu d'effets indésirables graves mais de

*Correspondance :
a.chauveau@chru-nancy.fr

nombreuses réactions locales sur les zones d'application des patchs.

- L'ITSL consiste à délivrer des petites doses d'allergène sous forme liquide, à maintenir pendant 2 minutes en sublingual puis à avaler. L'efficacité de l'ITSL est limitée par les concentrations des solutions et le volume capable d'être maintenu en sublingual. Fleischer et al [6] ont récemment montré que l'ITSL à l'arachide induisait un niveau de désensibilisation modeste avec très peu d'effets indésirables. Cependant, la plupart des patients ont arrêté le traitement après 3 ans et seuls 10,8 % ont acquis la tolérance de l'arachide.
- L'utilisation de l'Omalizumab apparaît être un traitement additionnel prometteur dans les immunothérapies orales [7]. En diminuant le risque de réaction sévère et en augmentant le seuil réactogène, ce traitement permettrait que les protocoles d'immunothérapie orale soient plus efficaces et plus sûrs.

5. Comparaisons des différentes méthodes d'induction de tolérance

Narisety et al. [8] ont comparé dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo le traitement de l'allergie à l'arachide par ITO versus ITSL. L'ITO était beaucoup plus efficace que l'ITSL mais était associée à un risque d'effets secondaires et de retrait de l'étude plus important.

Une récente méta-analyse ayant inclus les études d'immunothérapies orales, sublinguales et percutanées contre placebo [9], montre un bénéfice, quelque soit le type d'immunothérapie, en terme de désensibilisation (RR = 0,19 [0,12, 0,29]) et de tolérance à long terme (RR = 0,20 [0,10, 0,59]). Le risque d'avoir une réaction systémique était plus élevé chez les patients recevant une immunothérapie, avec un risque plus marqué de réactions locales.

6. Conclusion

Le traitement de l'allergie alimentaire par ITO a fait la preuve d'une plus grande efficacité que le régime d'éviction. L'ITO reste réservée aux équipes spécialisées car les données sur l'efficacité et la sécurité à long terme ainsi que la standardisation des protocoles manquent encore. Un recul à plus long terme est

également nécessaire pour savoir quelles consignes donner aux patients une fois la tolérance acquise. Est-il nécessaire que les patients poursuivent la consommation journalière ou au moins hebdomadaire de l'allergène auquel ils sont devenus tolérants ? Par ailleurs, la prévention primaire des allergies alimentaires par l'induction de tolérance suscite un intérêt croissant. L'introduction précoce des allergènes, notamment de l'arachide, permettrait une nette diminution de la prévalence des allergies alimentaires [10].

Références

- [1] Turner PJ, Gowland MH, Sharma V et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956-63.
- [2] Moneret-Vautrin D-A. Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques. *Rev Fr Allergol* 2011;51:286-94.
- [3] Peters RL, Dang TD, Allen KJ. Specific oral tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:784-94.
- [4] Echeverría-Zudaire LÁ, Fernández-Fernández S, Rayo-Fernández A, et al. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in children who have received food oral immunotherapy. *Allergol Immunopathol* 2016;44:531-6.
- [5] Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.017. [Epub ahead of print]
- [6] Burks AW, Wood RA, Jones SM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Long-term follow-up of a randomized multicenter trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1240-8.e1-3.
- [7] Labrosse R, Graham F, Des Roches A, et al. The Use of Omalizumab in Food Oral Immunotherapy. *Arch Immunol Ther Exp* 2016. [Epub ahead of print]
- [8] Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1275-82.e1-6.
- [9] Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017. doi: 10.1111/all.13124. [Epub ahead of print]
- [10] Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.

Place de l'orthopédie pédiatrique dans la douleur de l'adolescent

M.-C. Maximin*

Orthopédiste et Traumatologue Pédiatre, Hôpital Privé la Résidence du Parc, 16 rue Gaston Berger, 13010 Marseille, France
Clinique Juge, 118 rue Jean Mermoz, 13008 Marseille, France
CHU Timone, service d'Orthopédie et de Traumatologie Pédiatrique du Professeur Jean-Luc Jouve, 263 rue Saint Pierre, 13385 Marseille, France

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les adolescents dans un groupe d'âge allant de 10 à 19 ans. L'OMS caractérise l'adolescence comme une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte. Les processus mentaux et l'identité adulte se développent ainsi que la maturité sexuelle et de reproduction, faisant passer l'adolescent d'une dépendance socio-économique et émotionnelle totale à une indépendance relative. Le groupe des adolescents est hétérogène : leurs besoins sont fonction de leur sexe, du stade de leur développement, du contexte dans lequel ils vivent et la situation socio-économique de leur environnement.

Au cours de cette période, la vie de l'adolescent est tumultueuse. La douleur peut être l'expression de souffrances morales, sociales, physiques ou spirituelles.

De par sa spécialité, l'orthopédiste pédiatre sera le premier thérapeute consulté pour des douleurs de l'appareil locomoteur. Son rôle est de rechercher une cause orthopédique ou traumatologique à l'origine de cette symptomatologie.

À partir d'un interrogatoire policier, de l'observation du patient et de l'examen clinique, le praticien orientera les examens para cliniques pertinents à la recherche d'une étiologie. La biologie et l'imagerie sont indispensables pour mettre en évidence une lésion de l'appareil locomoteur. En imagerie, le choix est possible entre l'imagerie conventionnelle et anatomique (la radiologie, l'échographie, le scanner) et/ou fonctionnelle (la scintigraphie osseuse et imagerie par résonance magnétique nucléaire). L'association des différents types d'imagerie est nécessaire pour mettre à jour une pathologie. Le thérapeute doit écarter une cause infectieuse ou inflammatoire, traumatique, tumorale. Les tumeurs osseuses ont en effet un pic de fréquence élevé à cet âge de la vie [1]. Le champ des diagnostics est large allant des maladies osseuses constitutionnelles à des pathologies neurologiques sous jacentes [2,3], voire des hémopathies. De nombreuses douleurs sont en rapport avec les apophyses liées à la croissance du squelette [4,5,6].

Au terme de l'enquête étiologique, si le patient ne présente pas de lésion orthopédique ou traumatologique, l'orthopédiste pédiatre annonce en termes clairs et rassurants au patient et à sa famille l'absence de cause orthopédique ou traumatologique aux douleurs ressenties et non pas l'absence de diagnostic. Parfois c'est une douleur d'une ampleur démesurée par rapport à la cause qui

est identifiée [7]. L'algodystrophie est une entité clinique reconnue chez l'enfant et l'adolescent avec une prise en charge différente de celle de l'adulte [8,9]. Elle est plus souvent secondaire à un traumatisme qui peut être minime plutôt qu'à une chirurgie [10]. Lorsque les tableaux douloureux aigus ou chroniques de l'adolescent sont en dehors du champ de compétence de l'orthopédie pédiatrique ou d'une autre spécialité, la prise en charge du patient devient alors multidisciplinaire.

Pour répondre de façon efficace et utile à la plainte douloureuse, un travail en réseau s'est créé à Marseille depuis 2013. Ce réseau comporte un pédiatre spécialisé dans la douleur, un rééducateur fonctionnel, une équipe de pédopsychiatre et psychologues, ainsi qu'un orthopédiste pédiatre.

Le patient et son entourage seront ainsi guidés et entourés avec bienveillance sur le chemin d'une prise en charge adaptée. Le nomadisme médical devient alors exceptionnel... et le patient guérit à son rythme.

Références

- [1] Desandes E. Epidémiologie des cancers de l'adolescent. *Revue d'oncologie d'hématologie pédiatrique* 2013;1:15-20.
- [2] Chabrol B. *Neurologie pédiatrique*. Flammarion, Médecine-Science, Paris, 2010.
- [3] Charles P, Depienne C, Stevanin G et al. Les paraparésies spastiques héréditaires. *FMC* 2010;1:181-190.
- [4] McKinney B.I., Nelson C., Carrion W. Apophyseal avulsion fractures of the hip and pelvis. *Orthopedics* 2009;32:42.
- [5] Osgood R.B. Lesions of the tibial tubercle occurring during adolescence. 1903. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(286):4-9.
- [6] Hefti F, Beguiristain J, Krauspe R, et al. Osteochondritis dissecans: a multicenter study of the European Pediatric Orthopedic Society. *J Pediatr Orthop B* 1999;8:231-45.
- [7] Masson C. Algodystrophie : syndrome douloureux régional chronique de type I. *EMC Appareil locomoteur* 14-286-A-10, 2011.
- [8] Bayle Iniguez X, Accadbled F, Knorr J, et al. Algodystrophies de l'enfant : particularités cliniques et pronostic. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique* 2013;99:S304.
- [9] Lascombes P, Mamie C. Syndrome douloureux régional complexe de type I chez l'enfant : quoi de neuf ? *Conférences d'enseignement de la SOFCOT* 2016, p.191-201.
- [10] Chrestian P, Giauffré E, Maximin M.-C. et al. Le vécu de l'algoneurodystrophie ou syndrome douloureux régional de type I par le chirurgien. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2012;31:e33-e38.

*Correspondance :
mcgiacomelli@yahoo.fr

Les enjeux de la prise en charge de cet être complexe en centre

C. Mareau*

*Pédiatre, Hôpital de la Timone, Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur Chronique,
264, rue Saint Pierre. 13005 Marseille, France*

La douleur chronique n'est pas rare au moment de l'adolescence. Dans une étude réalisée en 2000, Perquin avait retrouvé une prévalence de douleurs chroniques de près de 36 % chez les adolescents de 12 à 18 ans [1]. La prévalence était plus élevée chez les adolescentes [1]. Les étiologies des douleurs chroniques sont diverses et parfois multiples : céphalées, douleurs abdominales, douleurs rachidiennes, douleurs des membres, douleurs musculo-squelettiques... [1]. La douleur chronique retentit à la fois sur la vie de l'adolescent mais également sur celle de sa famille : parents, frères et sœurs [2]. Elle implique une période de la vie déjà difficile.

La prise en charge des douleurs chroniques s'effectue selon le modèle « bio-psycho-social » [3]. Il est nécessaire de parvenir à réaliser une alliance thérapeutique à la fois avec l'adolescent et avec ses parents. La durée de la consultation en centre d'évaluation et de traitement de la douleur chronique est longue.

La recherche de l'étiologie des douleurs a le plus souvent été réalisée par le médecin qui adresse l'enfant au centre douleur chronique (orthopédiste pédiatre, neurologue pédiatre, rhumatologue pédiatre, pédiatre, médecin généraliste...). Même en l'absence d'étiologie retrouvée, il est primordial d'écouter le patient et d'entériner l'existence des douleurs et de la souffrance ressentie. Le médecin de la douleur doit rechercher tous les facteurs qui peuvent ou ont pu chroniciser la douleur. Cet interrogatoire policier ne plait généralement pas beaucoup aux adolescents qui n'ont pas forcément envie de parler de tous leurs problèmes. Il peut être judicieux de réserver un temps de consultation en tête à tête avec l'adolescent pour lui permettre de donner des informations en dehors du regard et des oreilles parentaux. Une évaluation du retentissement sur la vie courante est également indispensable. Les troubles du sommeil sont fréquents à l'adolescence et peuvent être majorés par les douleurs. La fatigue peut également entraîner une augmentation des douleurs. Le retentissement scolaire est à prendre en compte. L'adolescence correspond au passage de différents examens : brevet des collèges, baccalauréat pour ensuite aboutir à l'orientation professionnelle qui peut se voir modifier du fait des douleurs et du retentissement sur les résultats scolaires. La recherche puis la lutte contre d'éventuels bénéfices secondaires

sont indispensables. Parfois cependant la douleur a un rôle et il n'est pas forcément opportun de vouloir la supprimer à tout prix. L'observation de l'interaction entre l'adolescent et ses parents est également importante. Le comportement des parents vis-à-vis des douleurs de l'adolescent peut modifier la manière dont ce dernier va appréhender ses douleurs et ce qu'il va mettre en place pour y faire face [2,4,5].

L'examen clinique est parfois difficile : l'adolescent n'a pas envie de montrer ce corps en pleine mutation.

La prise en charge de la douleur chronique doit être personnalisée et multi-disciplinaire et cela est encore plus de mise au moment de l'adolescence. Elle débute nécessairement par des explications sur les caractéristiques et les spécificités de prises en charge des douleurs chroniques. Cela peut passer par l'utilisation de métaphores adaptées à l'âge du patient. L'adolescent doit comprendre, ainsi que sa famille, qu'il n'y a pas de traitement magique et qu'il doit être acteur de son traitement. Les traitements médicamenteux ne tiennent qu'une petite place dans la prise en charge des douleurs chroniques. Les thérapeutiques non médicamenteuses sont multiples : auto-hypnose, relaxation, thérapies cognitivo-comportementales [6]... Elles permettent d'autonomiser le patient.

La prise en charge en rééducation permet de remettre en mouvement l'adolescent, de le réconcilier avec son corps. La prise en charge psychologique est également indispensable pour prendre en charge toute la souffrance. Le lien avec le système scolaire par l'intermédiaire du médecin scolaire est habituel et permet souvent une re-scolarisation et une re-socialisation progressives du patient.

Le fonctionnement en réseau permet de communiquer autour d'un patient, de créer du lien et d'avoir le même discours. L'adolescent et sa famille se sentent entourés, rassurés, accompagnés. De nombreuses études ont montré l'efficacité de programmes de réhabilitation adaptés aux adolescents [7,8].

Certains adolescents vont ainsi se saisir de tous les outils proposés afin de retrouver une qualité de vie optimale. Pour d'autres, cela sera beaucoup plus compliqué et la prise en charge va être prolongée. Le défi ultime est d'éviter à ces adolescents de devenir des adultes douloureux chroniques [9].

*Correspondance :
cecile.mareau@ap-hm.fr

Références

- [1] Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, Hunfeld JA, et al. Pain in children and adolescents: A common experience. *Pain* 2000;87:51–58.
- [2] Landry BW, Fischer PR, Driscoll SW, et al. Managing Chronic Pain in Children and Adolescents: A Clinical Review. *PM R* 2015;7: S295-315.
- [3] Stahlschmidt L, Zernikow B, Wager J. Specialized Rehabilitation Programs for Children and Adolescents with Severe Disabling Chronic Pain: Indications, Treatment and Outcomes. *Children (Basel)* 2016;21:3.
- [4] Wilson AC, Moss A, Palermo TM, et al. Parent pain and catastrophizing are associated with pain, somatic symptoms, and pain-related disability among early adolescents. *J Pediatr Psychol* 2014;39:418–26.
- [5] Simons LE, Claar RL, Logan DL. Chronic pain in adolescence: Parental responses, adolescent coping, and their impact on adolescent's pain behaviors. *J Pediatr Psychol* 2008;33:894–904.
- [6] Cunin-Roy C, Bienvenu M, Wood C. Non-pharmacological methods for the treatment of pain in children and adolescents. *Arch Pediatr* 2007;14:1477-80.
- [7] Hechler T, Kanstrup M, Holley AL, et al. Systematic Review on Intensive Interdisciplinary Pain Treatment of Children With Chronic Pain. *Pediatrics* 2015;136:115-27.
- [8] Hechler T, Wager J, Zernikow B. Chronic pain treatment in children and adolescents: less is good, more is sometimes better. *BMC Pediatr* 2014;14:262.
- [9] Dunn KM, Jordan KP, Mancl L, et al. Trajectories of pain in adolescents: a prospective cohort study. *Pain* 2011;152:66-73.

Prise en charge en médecine physique et réadaptation

C. Bertera-Blanchard*

*Médecine Physique et Réadaptation, SSR Hôpital de Jour Enfants Adolescents Salins de Brégille,
Hôpital Sainte Marguerite, Boulevard Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France*

Les adolescents douloureux chroniques pris en charge sur l'unité SSR Hôpital de Jour Enfants Adolescents sont adressés par l'un des acteurs du réseau pour une prise en charge pluri et interdisciplinaire [1].

La plainte algique concerne l'appareil locomoteur avec perte fonctionnelle. Les patients ont préalablement été explorés si besoin par l'orthopédiste infantile, étaient ou seront reçus et/ou suivis par l'algologue et adressés en pédopsychiatrie/psychologie de la Maison de l'Adolescent si nécessaire.

Une prise en charge pluridisciplinaire paramédicale [1] est mise en place, répondant à la plainte somatique avec en parallèle un accompagnement psychologique pour essayer de comprendre et faire prendre conscience à l'adolescent des problématiques éventuelles qui l'ont amené à ce parcours algique.

Au cours d'une longue consultation de pré-admission [2], le médecin MPR, outre l'examen clinique, fait le point sur la douleur (circonstances déclenchantes, temps écoulé depuis le début des symptômes, type, intensité, traitements et leur(s) effet(s)...). L'adolescent et sa famille sont interrogés sur le vécu de cette douleur, ce qu'elle représente, son retentissement sur la vie familiale, sociale, scolaire et sur la qualité de vie de l'adolescent. La prise en charge proposée est clairement expliquée à l'adolescent et à sa famille. Le cadre et l'organisation des soins sont définis, ainsi que la place de l'adolescent pleinement acteur de sa prise en charge.

La consultation se termine par la visite de l'unité et la présentation des soignants afin que l'adolescent se familiarise d'ores et déjà avec les lieux et les personnes.

Le médecin MPR coordonne une équipe pluridisciplinaire, et élabore un projet thérapeutique avec des objectifs et des échéances (kinésithérapie, ergothérapie si besoin, activités ludiques, reconditionnement à l'effort, psychomotricité, relaxation, accompagnement psychologique de l'adolescent, et de sa famille si nécessaire, appareillage, assistante sociale, adaptations scolaires etc...), les prises en charge peuvent être réalisées individuellement ou en groupe.

Ce projet thérapeutique est réévalué régulièrement en réunion interdisciplinaire dans le service, et adapté à l'évolution ; il est ensuite expliqué à l'adolescent et à sa famille.

La notion d'alliance thérapeutique est très importante, tout comme la terminologie utilisée, ainsi que l'accompagnement, et l'écoute. L'adolescent doit se sentir compris, reconnu dans sa souffrance, tout en désamorçant progressivement le catastrophisme et l'absence d'issue qu'il a parfois envisagée (rôle de la famille++).

L'adolescent est acteur du projet afin de reprendre peu à peu confiance en lui et en son corps, apprendre la mise à distance de la douleur et s'autoriser à l'exprimer autrement, car elle est souvent messagère d'une problématique sous-jacente qu'il extériorise par le prisme somatique.

La durée de séjour et la fréquence de prise en charge (demi-journée(s)/semaine) est variable en fonction de la gravité du tableau clinique, le respect de la scolarisation, et la fréquence va decrescendo avant la sortie pour préparer l'adolescent à celle-ci. Un suivi en consultation MPR est mis en place après la sortie, dont la fréquence s'adapte également à l'évolution de l'adolescent (risque élevé de douleurs chroniques à l'âge adulte [3]).

Le lien est fait avec la Maison de l'Adolescent bien avant la sortie, si une prise en charge à ce niveau doit être poursuivie tant individuellement que familialement ainsi que le suivi par l'algologue. Des réunions ont régulièrement lieu avec les acteurs du réseau afin de faire le point sur l'évolution de l'adolescent.

Ce fonctionnement en réseau dont l'adolescent et sa famille sont informés, semble mettre fin à l'errance médicale et permet d'avancer de manière partagée, synthétique, avec une unité de lieu de réflexion qui permet une cohérence de prise en charge et une réassurance de l'adolescent et de sa famille.

Références

- [1] HAS. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Consensus formalisé décembre 2008.
- [2] Tourniaire B, Gallo A. Douleur chronique des enfants et des adolescents. Cahiers de la SEFTD n° 26,2013.
- [3] Gallo A, Tourniaire B. Que sont devenus les adolescents douloureux chroniques ? Suivi d'une cohorte. Arch Pediatr 2012;19:276-77.

*Correspondance :
medecin.hjm13@salinsdebregille.com

Marcheurs aux pieds nus sur une terre sacrée¹ : repères et outils pour penser la relation de soin en pédiatrie

D. Davous*

Co-fondatrice parent du groupe « Parents et Soignants face à l'éthique en pédiatrie » au sein de l'Espace éthique-Région Ile-de-France, 75010 Paris, France

*« Aller au fond de l'éthique, c'est aller au plus proche des dilemmes, de l'inquiétude, de l'incertitude. »
Emmanuel Hirsch [1]*

1. Introduction

Depuis plus de 20 ans, mon expérience s'inscrit dans le champ de la cancérologie pédiatrique hospitalière :

- en premier lieu celle de parent d'une jeune-fille de 14 ans hospitalisée pour une leucémie et décédée des suites d'une « erreur médicale » : une histoire marquée par la qualité de la relation entre notre famille et l'équipe soignante ;
- puis celle de parent co-fondatrice avec le médecin qui suivait cette adolescente au quotidien, d'un groupe de réflexion et de recherche au sein de l'Espace éthique AP-HP². Cette notion de tandem³ et de regards croisés sur une même histoire a induit une méthodologie qualitative et narrative en référence à la pensée de Paul Ricœur qui, autour des années 1980, diffuse l'importance de la démarche narrative et la force du récit de vie [2]. La décision du tandem fondateur de s'engager, non pas dans la voie de l'indignation et du repli sur soi, mais dans celle du dialogue et de l'écoute a contribué à façonner l'identité du groupe et orienté son travail.

Mes engagements dans le milieu associatif tant autour de l'enfant atteint de cancer que dans l'accompagnement du deuil des parents et des frères et sœurs après la mort d'un enfant au sein de l'association Apprivoiser l'absence [3], font également partie de mon parcours.

Ces divers événements et activités ont nourri notre réflexion sur une éthique – non pas comme une doctrine avec toutes les dérives dogmatiques possibles – mais une éthique qui s'intègre naturellement au quotidien du soin, qui nous place dans le champ

de la relation humaine, qui requiert une immersion au plus près des réalités concrètes et problématiques ; qui imprègne et détermine les attitudes et les comportements de personnes qui témoignent d'une présence, d'une attention, d'une conscience dans la proximité de l'autre.

En vue d'explorer quelques pistes pour une formation en éthique des pédiatres, nous proposons dans un premier temps des repères pour penser la relation entre parents-enfant-soignants et sa fragilité et dans un deuxième temps nous présentons quelques outils à mettre à son service.

2. Penser la relation entre parents-enfant-soignants

2.1. Savoir expert – Savoir profane

Considérer que au-delà de l'asymétrie propre à la relation de soin, il existe deux savoirs : un savoir expert, scientifique, technique et cognitif, celui des soignants, et un savoir profane qui revendique des compétences spécifiques (d'ordre psychologique et éthique) celles des parents et de l'enfant : les parents connaissent leur enfant et l'enfant est instruit dans son corps de sa maladie.

2.2. Les interactions dans la relation parents-enfant-soignants

Dans cette contrainte qu'impose la maladie d'être ensemble, rien ne suppose que deux univers initialement étrangers – celle d'un enfant, ses parents, sa famille et celle d'une équipe soignante – puissent traverser, dans le respect des exigences de chacun des acteurs, des événements aussi intenses et sources potentielles de multiples tensions que représentent certains moments du parcours de soin et en particulier les annonces.

Considérer la diversité des annonces, en analyser les conditions, les enjeux et les risques qu'elles font prendre à la relation

¹ Titre inspiré de « Pieds nus sur la terre sacrée », Teresa Carolyn Mac Luhan, 2001.

² Devenu en 2010 Espace éthique Région Ile-de-France.

³ La notion de tandem – initialement constitué par les membres fondateurs – reste une caractéristique du groupe.

*Correspondance :
davous@ccr.jussieu.fr

parents-enfant-médecin (soignants plus largement) nous a conduit à formaliser divers types d'interactions dans la relation de soin.

2.3. Le modèle d'Hirschman

C'est ainsi que David Smadja a proposé d'adapter le modèle d'Albert Hirschman [4]. Dans une approche descriptive, Albert Hirschman économiste et sociologue américain, a décrypté le fonctionnement d'une relation lorsque des êtres humains décident de s'associer dans un but commun ou y sont contraints. Il a développé trois concepts appelés *exit*, *voice* et *loyalty* qui déterminent chacun des comportements sociaux distincts mis en œuvre face à une difficulté ou une situation de crise : *exit*, *voice* et *loyalty*. Transposé dans l'univers du soin, ce modèle nous semble représentatif des interactions dans la relation de soin lorsque survient une difficulté, voire une réelle situation de crise [5].

2.4. Les sphères de justice de Michaël Waltzer

Pour examiner la complexité de cet « être ensemble », le modèle des « sphères de justice » du philosophe contemporain Michael Waltzer [6] offre une piste de progrès. Transposées à l'univers médical, il existe deux sphères : celle de la communauté familiale et celle de la communauté médicale. Elles ne sont pas naturellement superposables et vont pourtant se voir imposer de fréquents empiètements. À ces deux sphères évidentes doit s'ajouter celle de l'enfant qui ne coïncide pas nécessairement avec celle des parents. Les empiètements des sphères se démultiplient et avec elles, les zones de tensions.

David Smadja suggère que l'attention portée par les soignants et les parents au désir d'alliance est susceptible de dessiner autour de l'enfant une convergence inédite. Chacun se retrouve, déplacé dans une sphère autonome – singulière pour chaque histoire partagée entre soignants et soignés – et dans laquelle l'enfant malade est lui-même source d'autorité et de valeurs. C'est bien autour de lui – son état mais d'abord sa personne – que se refondent les équilibres, que sont réévaluées les autres sources d'autorité et que les épreuves qui émaillent le parcours de la maladie peuvent être traversées ensemble et ne pas mener à la rupture [5].

3. Des outils pour servir la relation entre parents-enfant-soignants

Désireux de transmettre et de favoriser la communication entre les différents acteurs, notre groupe, au travers de publications, de participation à des congrès, colloques ou séminaires, de

rencontres avec des parents dans des cadres associatifs ou non, avec des soignants dans diverses occasions et en particulier lors de formations auprès des personnels de santé, a réalisé, ou participé à la réalisation en partenariat avec des organismes institutionnels, des sociétés savantes ou encore sélectionnés des supports d'information, des outils pour les familles qu'il nous semble que les étudiants en médecine et les professionnels du soin gagneraient à connaître. Quelques-uns sont cités en bibliographie dont l'usage et l'intérêt seront développés dans la table ronde [7-10].

4. Conclusion

La fragilité de l'alliance, le mouvement, le chemin, le processus en perpétuelle reconstruction/co-construction d'une part et l'ignorance dans laquelle est le médecin de l'enfant, de ses parents, de leur histoire familiale lui imposant à chaque nouvelle rencontre de se défaire de tout *a priori* d'autre part, a guidé notre choix de parler de « Marcheurs aux pieds nus ».

Quant à la « terre sacrée » c'est celle de l'humanité partagée des soignants, des enfants et de leurs parents, celle de la confiance réciproque qui s'établit, se maintient et se renouvelle – ou non – entre les différents acteurs offrant à l'enfant ou l'adolescent un accès à la vérité concernant « son » histoire et à chacun des membres de sa famille la possibilité de poursuivre l'écriture de son histoire personnelle et familiale dans le contexte délicat de la maladie et des traitements.

Références

- [1] Hirsch E. L'éthique au cœur des soins, Paris, Vuibert, 2006, 216 p.
 - [2] www.apprivoiserlabsence.com
 - [3] Ricœur P. Temps et récit (3 tomes). Le seuil; 1983–1985 [Poche; 1991].
 - [4] Hirschman A. Exit, voice and loyalty: responses to decline in firms, organizations and states. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1970.
 - [5] cité dans Davous D, Seigneur E, Auvrignon A, Bourdeaut F et al. L'alliance parents-enfant-soignants à l'épreuve de l'erreur médicale. Archives de pédiatrie 2010;17:1696-1708.
 - [6] Waltzer M. Sphères de justice : une défense du pluralisme et de l'égalité, Paris: Seuil; 1997 [Edition originale américaine; 1983].
 - [7] Mon enfant va recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, troisième édition 2016 : www.k-noe.fr
 - [8] Mon enfant et la recherche en cancérologie, édition 2005, MAJ avec l'INCa en 2016 : La participation de mon enfant à une recherche clinique sur le cancer : www.e-cancer.fr
 - [9] Mon enfant a un cancer – est-ce génétique ? 2015 : www.sparadrap.org
 - [10] Que reste-t-il de nos erreurs ? film de formation pour les professionnels de santé de Nils Tavernier et Gil Rabier, 2012. DVD épuisés, film disponible sur Youtube : <https://youtu.be/dVsdCag4XVg>
- Les références complètes peuvent être obtenues auprès de l'auteur.

4 David Smadja, Laboratoire EEP (Espaces éthiques et politiques), Université Paris-Est Marne-la-Vallée. Il a à plusieurs moments, participé aux travaux du groupe « Parents et soignants face à l'éthique en pédiatrie ».

L'enfant, le pédiatre et le terrorisme

J.-L. Chabernaud^{1,*}, N. Lode²

¹AP-HP, SMUR pédiatrique (SAMU 92), Pôle FAME, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Antoine Béclère, 157 rue Porte de Trivaux, 92141 Clamart, France

²AP-HP, SMUR pédiatrique (SAMU de Paris), Hôpital R. Debré, 75019 Paris, France

1. Introduction

L'histoire récente du ^{xxi}^e siècle nous a hélas déjà montré que les enfants peuvent être victimes d'actes barbares : prises d'otages impliquant plus de 700 enfants et ayant fait 186 morts en 2004 dans une école à Beslan (Ossétie-du-Nord), nombreux attentats visant des autobus scolaires ou des crèches (Israël), tueries de masse dans des écoles (États-Unis) ou à proximité de manèges en mars 2015 (Pakistan), groupe Boko Haram (Nigéria) utilisant des fillettes comme vecteur de bombes [1,2].

Après les attentats du 13 novembre 2015, à Paris, c'est surtout le drame de Nice du 14 juillet 2016 qui a montré que les familles et les enfants de notre pays pouvaient aussi être touchés : 86 décès, dont 10 enfants. Pour la communauté des pédiatres, ainsi que tous les professionnels des soins dispensés aux enfants, cela a créé un véritable électrochoc.

Nous avons donc devant nous plusieurs défis à relever :

2. Défi d'organisation et de prise en charge spécifique sur les lieux des attentats

Confrontés à de véritables scènes de guerre en plein Paris la nuit du 13 novembre 2015, les équipes de secouristes et les équipes médicales pré-hospitalières des services mobiles d'urgence et de réanimation (SMUR) composées de médecins urgentistes ont dû totalement reconsidérer leur organisation et leurs méthodes de prise en charge. L'ensemble de ces équipes ont eu non seulement à mettre en place un système efficace de triage (au point de rassemblement) des victimes mais aussi à repenser la réalisation sur les lieux des gestes essentiels pour sauver les blessés, en s'inspirant des méthodes utilisées par les équipes médicales militaires (« *damage control resuscitation* »), lors des opérations extérieures mais souvent méconnues des équipes civiles, avant d'assurer rapidement leur transfert vers des centres hospitaliers spécialisés disposant de ressources de radiologie interventionnelle et de chirurgie [3].

Les principes médicaux du « *damage control* » pré-hospitalier permettent d'éviter la survenue dans l'état de choc de l'enfant traumatisé de la triade létale (coagulopathie, acidose et hypo-

thermie) : la mise en place de moyens externes d'hémostase pour contrôler les hémorragies (garrots, pansement compressif, pansement hémostatique, compression manuelle), l'exsufflation d'un pneumothorax compressif, la prévention de l'hypothermie, la réanimation volémique à petit volume avec si nécessaire l'utilisation de vasopresseur (noradrénaline), une stratégie spécifique de transfusion, l'administration le plus rapidement possible d'acide tranexamique et une analgésie à petites doses (morphine et kétamine IV).

L'application de ces principes à de nombreuses victimes pédiatriques a été peu étudiée. Les enfants ne sont pas des adultes en miniature. Ils présentent des différences et des particularités anatomiques et physiologiques (tableau) les rendant particulièrement vulnérables en cas d'attentat terroriste conventionnel (explosif, arme) ou de type nucléaire, radiologique, biologique, chimique (NRBC) qui imposent de développer des stratégies de prise en charge spécifiques [4].

La littérature médicale internationale attire tout particulièrement l'attention sur la prise en charge précoce des voies aériennes (masque à haute concentration au débit de 10 L/min d'oxygène et parfois intubation oro-trachéale après induction en séquence rapide) et des traumatismes cérébraux lors de ce type d'attentat.

Il est donc aujourd'hui indispensable de développer et former les équipes pré-hospitalières des SMUR qu'ils soient ou non formés à la pédiatrie (des SMUR pédiatriques existent dans la plupart des régions françaises de métropole) à la réalisation de ces gestes de sauvetage chez l'enfant [5]. Un article récent et la Société Française de Médecine d'urgence (SFMU), associée à SAMU Urgences de France, ont proposé une fiche réflexe destinée aux médecins urgentistes primo-intervenants confrontés à cette situation afin d'aider à une prise en charge codifiée des victimes [6].

En cas d'afflux massif d'enfants traumatisés notre système pré-hospitalier et hospitalier pourrait se trouver en difficultés en raison du nombre limité d'infrastructures spécialisées pour les enfants en situation d'exception. Ce défi nécessite donc une véritable planification régionale et nationale dans les plans d'organisation de la réponse du système de santé lors des situations sanitaires exceptionnelles (ORSAN-AMAVI et Plans Blancs hospitaliers).

*Correspondance :
jean-louis.chabernaud@aphp.fr

Tableau 1
Principales vulnérabilités anatomiques et physiologiques de l'enfant.

Risque plus élevé de blessure à la tête (tête plus volumineuse que le corps)
Susceptibilité à l'hypothermie (ratio surface corporelle/poids augmenté)
Absorption cutanée rapide des produits chimiques (peau peu épaisse)
Répartition anatomique des blessures et écrasement en cas de mouvement de masse (proximité du sol)
Atteintes viscérales multiples (organes internes concentrés sur une plus faible surface)
Obstruction rapide des voies aériennes (étroites, tissus mous abondants et occiput proéminent)
Hypoxie précoce, cause première de l'arrêt cardiorespiratoire chez l'enfant (consommation d'oxygène supérieure à celle de l'adulte)
Survenue rapide du choc hémorragique (petit volume circulant : 70 à 80 mL/kg) mais hypotension artérielle tardive (mécanismes de compensation du choc plus efficaces que chez l'adulte)
Risque augmenté de pneumothorax sous tension (médiastin plus mobile)
Risque de blessures internes/absence de blessures externes (déformation accrue du squelette).

3. Défi de formation à une chirurgie spécifique dans les hôpitaux

Il est également indispensable que les équipes hospitalières des services d'urgence, de chirurgie et de neurochirurgie pédiatriques se préparent à la survenue d'attentats impliquant de nombreux enfants et se forment aux particularités techniques de la prise en charge des enfants potentiellement gravement traumatisés ou présentant des traumatismes cérébraux graves [4]. Il existe d'ailleurs peu d'articles médicaux traitant de ce sujet particulier chez l'enfant. Il serait très profitable que la communauté scientifique et médicale partage les expériences et rendent publiques les données et statistiques disponibles.

4. Défi d'explication aux enfants et adolescents ainsi que de soutien psychologique

Les conséquences psychotraumatiques pour les victimes et leurs familles ainsi que pour les équipes d'urgence préhospitalières et hospitalières intervenues lors des événements du 13 novembre 2015 à Paris et du 14 juillet 2016 à Nice ont été majeures. Elles ont nécessité une intense et durable activité de soutien psychologique par les CUMP. À Nice, l'équipe de pédopsychiatrie de l'hôpital pédiatrique Lénal a été très activement et durablement mobilisée. Les moyens actuels de la pédopsychiatrie doivent évoluer pour relever ce défi.

Le Pr Marcel Rufo a dès l'après 13 novembre rédigé un excellent texte (« Je te protège ») diffusé sur le site de la SFP pour aider les pédiatres et tous les professionnels de l'enfance à mieux s'adresser aux enfants et aux adolescents, très marqués par ces événements.

Références

- [1] Group ALS. Major incident medical management and support: the practical approach at the scene. 3rd ed., Manchester UK: BMJ Books; 2011, 201 p.
- [2] UNICEF. Beyond Chibok: over 1.3 million children uprooted by Boko Haram violence [Internet]. UNICEF Regional Office for West and Central Africa; 2016 [Disponible sur: http://www.files.unicef.org/media/files/Beyond_Chibok.pdf].
- [3] Tourtier JP, Palmier B, Tazarourte K, et al Le concept de damage control : extension préhospitalière du paradigme. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:520-6.
- [4] Alix-Séguin L, Lodé N, Orliaguet G, et al. Et si c'était des enfants ? Adaptation de la prise en charge médicale en cas d'attentats terroristes avec de nombreux enfants victimes. *Arch Pediatr* 2017;24:280-7.
- [5] Naud J, Chabernaud JL. Organisation et perspectives des SMUR pédiatriques en France – Résultats de l'enquête du GFRUP. *Réanimation* 2011;20:525-29.
- [6] Lemoine S, Chabernaud JL, Ernouf C, et al. Prise en charge pré-hospitalière de victimes pédiatriques multiples en situation d'urgence collective. Lettre à la rédaction. *Arch Pediatr* 2016;23:1109-12.

Prise en charge hospitalière des enfants victimes de l'attentat de Nice

H. Haas^{1,*}, P. Babe¹, D. Demonchy¹, J. Breaud², A. Fernandez³, G. Brezac⁴, A. Dupont⁵, F. Zennaro⁶, A. Tran¹, F. Solla⁷

¹Urgences pédiatriques, Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

²Chirurgie Infantile, Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

³Pédopsychiatrie, Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

⁴Anesthésie pédiatrique, Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

⁵Réanimation Infantile, Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

⁶Radiologie, Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

⁷Orthopédie Infantile, Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

1. Introduction

Le 14 juillet 2016 à 22 h 33, un camion de 19 tonnes a percuté volontairement la foule venue assister au feu d'artifice pour la Fête Nationale juste devant l'Hôpital Pédiatrique de Nice CHU-Lenval (HPNCL), puis sur près de 2 km, blessant plus de 500 personnes, certaines très grièvement. Quatre-vingt-six personnes vont décéder dont 10 enfants [1]. L'HPNCL est un centre de traumatologie de niveau 1 (CT) exclusivement pédiatrique. Le service des urgences reçoit 60000 enfants par an et dispose de 2 lits de déchocage et de 10 salles d'urgence. L'unité de soins intensifs continus (USIC) possède 11 lits. Le bloc opératoire est disponible en moins de 30 minutes. Les chirurgiens, les infirmières de bloc et le radiologue sont d'astreinte téléphonique dès 18 h 30. L'autre CT sur Nice est l'Hôpital Pasteur pour adultes (HPA) situé à 6 km du lieu de l'attentat. Avant l'attaque, l'équipe de garde était constituée de 2 pédiatres, 1 médecin d'USIC, 3 internes de médecine, 1 de chirurgie et 1 en pédopsychiatrie. Un chirurgien, un 2^e interne de chirurgie, un anesthésiste et 2 infirmières étaient au bloc opératoire pour une appendicectomie.

En raison de la proximité de l'HPNCL, 10 minutes après le début de l'attaque, 10 victimes sont arrivées directement pour des blessures mineures et ont informé le personnel de la gravité de la situation. Des informations diverses ont circulées avant les informations officielles. Le Plan Blanc a été activé par l'équipe de garde à 22 h 45. Le personnel a été réparti en deux groupes : le premier a terminé la prise en charge des patients présents et libéré des lits d'hospitalisation ; le second s'est préparé à faire face à l'afflux massif de victimes (AMV). Quinze minutes plus

tard, trois adultes et une adolescente en situation critique sont arrivés dans des coffres de voitures privées et plusieurs victimes sont amenées par les premières ambulances sans assistance médicale.

Le triage vers le bloc opératoire, la salle de réanimation ou le scanner a d'abord été dirigé par le médecin d'USIC puis par un anesthésiste, afin de libérer le premier. Rapidement, de nombreux soignants sont venus spontanément après l'alerte informelle par les médias sociaux et avant même la mise en place de la cellule de crise.

En moins de deux heures, 44 patients ont été admis :

- 12 adultes : 5 en situation d'urgence absolue, dont 4 décédés rapidement. 6 patients étaient en situation d'urgence relative et un cas d'urgence mineure.
- 32 enfants : 7 en situation d'urgence absolue, dont deux décédés. 21 enfants étaient en situation d'urgence relative et 4 en urgence mineure.

La cause des décès était toujours un choc hémorragique par traumatismes multiples, dont des disjonctions pelviennes, traumatismes crâniens, thoraciques ou abdominaux.

Six interventions chirurgicales ont été effectuées au cours du premier jour dont 3 au cours des 4 premières heures. Treize scanners ont été réalisés entre 0 h et 5 h du matin, dont 10 corps entiers avec des délais médians de réalisation de 14 minutes [11-19].

En même temps, des pédopsychiatres et des psychologues sont arrivés spontanément ou activés par le Plan Blanc pour prendre en charge les parents des victimes et les témoins. En raison de l'impact national de cette attaque terroriste, plusieurs CUMP (Cellule d'Urgences Médico Psychologiques) se sont activées dont certaines d'autres départements de France. Celles-ci ont fourni une aide précieuse aux équipes locales pour tenter de prévenir des évolutions chroniques liées au stress post-traumatique. En

*Correspondance :
haas.h@pediatrie-chulenval-nice.fr

plus de l'anxiété massive, plusieurs personnes se sont présentées avec une symptomatologie dissociative sévère due à l'expérience traumatique majeure. Les adultes (essentiellement les parents) présentaient des symptômes psychiatriques plus importants que leurs enfants et, dans les premières 24 h, au moins 2 adultes ont été orientés vers les urgences psychiatriques de l'HPA pour un état de stress aigu.

Le Plan Blanc a été levé à 3 h 40. Les interventions chirurgicales initialement prévues le 15 juillet ont été reportées. Les rotations des équipes ont été réorganisées, afin de permettre à chacun de pouvoir récupérer.

2. Discussion

Cette situation a nécessité une réponse sans précédent, puisqu'il s'agissait du premier attentat terroriste à Nice, impliquant un nombre considérable de victimes. En outre, la proximité de l'HPNCL avec la scène de l'attentat a entraîné un afflux spontané de victimes graves, adultes et enfants, avant la mise en place de l'organisation sanitaire et donc sans gestion médicale pré-hospitalière. Dans ce contexte, les urgences se retrouvaient en situation de Poste Médical Avancé.

La plupart des blessures étaient typiques d'accidents de la route avec des traumatismes crâniens, des fractures des membres, des écrasements thoraciques, abdominaux ou pelviens nécessitant une gestion multidisciplinaire du choc hémorragique. Ces traumatismes diffèrent de ceux constatés après les attaques par bombes ou par balles de Boston ou Paris, mais proches de celles observées en Israël [2-4]. L'HPNCL avait organisé son centre de traumatologie de niveau 1 en 2014. De plus, 3 matches de l'Euro 2016 de football avaient eu lieu à Nice un mois auparavant, laissant craindre des attentats ou d'autres types d'AMV. Le Plan Blanc avait été mis à jour en janvier 2016 et la formation avait été renforcée. Un exercice a été réalisé en collaboration avec le HPA en mai 2016 avec un scénario impliquant des adultes, ce qui a favorisé le contrôle émotionnel par les équipes lors de l'afflux des victimes.

Toutefois, le traitement des adultes n'était pas facile pour une équipe pédiatrique, en termes d'équipement (ex : KT intra osseux adultes, etc), mais surtout en termes d'approche psychologique et médicale. D'autre part, les salles d'opération, la disponibilité des lits, l'équipement pédiatrique et la compétence étaient suffisants pour le nombre et la gravité des victimes pédiatriques. La communication vers et depuis l'extérieur (SAMU, police, préfecture) a parfois été complexe, ce qui a pu contribuer à un sentiment de manque de coordination. La gestion de l'identité

des victimes a été difficile en urgence : l'organisation prévue lors de l'Euro 2016 avec une traçabilité informatique des patients (Protocole ORSAN) n'a pu être mise en place qu'après l'arrêt du Plan Blanc.

Concernant la gestion du personnel, après une mobilisation massive, trop de soignants étaient présents entre 2 et 4 heures. Rapidement, l'ordre de garder des réserves a été donné. Un sentiment majeur de frustration a alors été ressenti par le personnel invité à rester chez soi ou à rentrer à la maison. Le besoin de personnels reposés pour les jours suivants a été compris mais difficile à accepter. D'ailleurs, le lendemain, des personnels qui avaient travaillé pendant la nuit, sont revenus à l'hôpital et ont travaillé bien qu'ils étaient censés se reposer. Les troubles liés au stress aigu ont été observés à divers degrés chez le personnel de l'hôpital, entraînant des arrêts de maladie et des difficultés d'organisation. Des multiples réunions de débriefing, tant techniques que psychologiques, ont été nécessaires et utiles pour tout le personnel de l'hôpital.

3. Conclusion

Notre expérience montre que tout hôpital, même spécialisé, doit être en mesure de prendre en charge tout type de patients, de tout âge, gravité ou type de lésions. Des formations conjointes avec des équipes d'urgences pour adultes et enfants sont nécessaires, ciblant en particulier le Damage Control. Un soutien psychologique rapide est nécessaire pour les patients et le personnel. Des réunions de débriefing immédiates, techniques et psychologiques, sont primordiales pour les équipes hospitalières.

Références

- [1] Carles M, Levraut J, Gonzalez JF, Valli F, Bornard L. Mass casualty events and health organization: terrorist attack in Nice. *Lancet* 2016;388:2349-50.
- [2] Gregory TM, Bihel T, Guigui P, et al. Terrorist attacks in Paris: Surgical trauma experience in a referral center. *Injury* 2016;47:2122-6.
- [3] Tobert D1, von Keudell A, Rodriguez EK. Lessons From the Boston Marathon Bombing: An Orthopaedic Perspective on Preparing for High-Volume Trauma in an Urban Academic Center. *J Orthop Trauma* 2015;29:57-510.
- [4] Weil YA, Peleg K, Givon A; Israeli Trauma Group, Mosheiff R. Musculoskeletal injuries in terrorist attacks— a comparison between the injuries sustained and those related to motor vehicle accidents, based on a national registry database. *Injury* 2008;39:1359-64.

Prise en charge de la population pédiatrique psycho-traumatisée à la suite de l'attentat terroriste du 14 juillet 2016 à Nice, en France

F. Askenazy^{1,2,*}, L. Chauvelin^{1,2}

¹Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 57 Avenue de la Californie, 06100 Nice, France

²Université Côte d'Azur, CoBTek, France

1. Introduction

Les attentats à Paris le 13 novembre 2015 au Bataclan, aux terrasses des cafés et restaurants des 10^e, 11^e arrondissements de Paris et aux abords du Stade de France, ont été traumatisants pour l'ensemble des victimes et pour la communauté française. L'attentat de Nice peut être entendu comme un tournant supplémentaire puisque pour la première fois un grand nombre d'enfants et de familles ont été touchés directement. La population victime était cosmopolite, Nice étant la deuxième ville touristique de France : 18 nationalités recensées étaient présentes sur les lieux ce jour-là.

La cellule d'urgence médico psychologique s'est établie dès la première heure, dans l'hôpital pédiatrique de la ville de Nice qui se trouve sur la promenade des anglais, et fait face au drame car situé à 200 m du début de l'attaque. Cet attentat est le premier en France qui touche une population d'enfants et d'adolescents, âgés de deux mois à 18 ans. Cet article relate l'expérience de la création et de l'organisation d'une cellule d'urgence médico-psychologique (CUMP) spécifiquement pédiatrique ainsi que les premières mesures qui ont été adoptées dans le post-urgence entre le 14 et le 28 Juillet 2016 dans l'hôpital pédiatrique CHU-Lenval.

L'objectif a été d'assurer dans l'urgence et la post urgence une base de sécurité malgré le chaos ambiant en garantissant une organisation des soins cohérente et des dispositifs de prise en charge accessibles, contenant et sécurisants autant pour les enfants que pour leurs familles.

2. État actuel du problème

2.1. La spécificité de cet attentat

La spécificité réside dans trois caractéristiques principales : il a concerné un grand nombre d'enfants et d'adolescents, accompagnés de leurs parents ; il a été extrêmement violent, ce qui a occasionné dans ces populations pédiatriques un risque accru de développer un trouble de stress post traumatique (TSPT). En effet, il a été mis en évidence que la violence subie lors des traumatismes influe sur le développement de pathologies ultérieures, ainsi que sur l'intensité des symptômes. Une blessure grave (pour soi ou pour autrui) ou la perte d'un proche, sont des facteurs de risque de développer un TSPT. Enfin, il relève d'un meurtre de masse, et les effets à long terme sur les populations pédiatriques ne sont pas connus. Seule une étude de Feldman & Vengrober menée en 2011 a évalué la prévalence de TSPT chez des jeunes enfants (1 an et demi à 5 ans) exposés à des attentats. Ils évaluent le pourcentage de TSPT un an après l'attentat à 38 %. En population adulte une étude montre que ce type d'attaque augmente fortement le risque d'évolution vers un TSPT. Les répercussions en termes de santé publique, de cohésion sociale et d'évolution sociétale de la ville de Nice et de la région Provence Alpes Côte D'Azur (PACA) sont majeures.

2.2. Comment faire face en pédopsychiatrie

Pour faire face à un important afflux de victimes, ont été créés en France les cellules d'urgence médico-psychologiques qui ont été développées par Louis Crocq et sous l'impulsion du Président Chirac après l'attentat du RER B à la station Saint Michel en 1995. Largement diffusés et médiatisés, ces dispositifs sont une spécificité française. Ce dispositif a des objectifs généraux bien établis : 1) apporter des premiers soins aux enfants et aux parents, une écoute et une contenance ; 2) Orienter les enfants vers des structures de soin si nécessaire ; 3) Informer. Ainsi les hôpitaux pédiatriques de Nice ont reçu au cours de la première nuit 86 enfants blessés, 44 patients ont nécessité des activités

*Correspondance :
askenazy.f@pediatrie-chulenal-nice.fr

de bloc en urgence (32 enfants et 12 adultes), 17 personnes ont été reçues entre 22 h 30 et 24 h pour des interventions médico-psychologiques. Quinze enfants sont décédés. La création d'une CUMP pédiatrique dans un hôpital dédié à la pédiatrie est actuellement une expérience unique en France.

2.3. Quelques rappels sur l'état de stress post traumatique de l'enfant

2.3.1. Selon les classifications internationales

L'état de stress post traumatique est une entité clinique bien connue et définie de façon précise dans les grandes classifications internationales. La CIM X et le DSM IV en présentent deux conceptions assez différentes qui signent des controverses. Une de celle-ci concerne l'enfant. Le CIM XI semble se rapprocher du DSM-V pour cette partie infantile. Cependant malgré ces progrès, le DSM-V reste très centré sur la psychopathologie de l'adulte. Pour le DSM-V certains auteurs ont testé la validité diagnostique de ces critères et ont montré qu'appliqués à un même échantillon, des critères adaptés spécifiquement par l'auteur à l'enfant permettaient de diagnostiquer un plus grand nombre d'enfants que l'utilisation du DSM IV.

2.3.2. Le retentissement du traumatisme et ses comorbidités en population pédiatrique

Nous ne connaissons que peu de choses sur les troubles comorbides observés et/ou se développant dans les suites d'un attentat de masse sur des populations de pays qui ne sont pas en guerre. Dans la littérature les principales comorbidités répertoriées en populations pédiatriques sont : les troubles anxieux ; le trouble de l'attention et de l'hyper activité (TDAH) ; la dépression. Chez les moins de 6 ans : le trouble oppositionnel avec provocation ainsi que des conduites régressives (énurésie, peurs) sont observés. L'Académie américaine de pédopsychiatrie décrit des comportements agressifs, des attitudes d'opposition ou encore de régression par rapport au niveau de développement. Elle cite également des manifestations d'angoisse de séparation vis-à-vis des figures parentales ou encore des peurs comme la crainte de l'obscurité ou de prendre un bain, qui n'ont pas forcément de lien avec la nature de l'évènement traumatique inaugural.

Dans les populations adolescentes, la clinique se rapproche de celle observée chez l'adulte : des risques de complications par abus de toxiques, dépression, des comportements antisociaux et des troubles du comportement alimentaires sont au premier plan. Le fait de développer une comorbidité influe sur l'intensité de la symptomatologie du TSPT et sur le maintien de celle-ci.

Un autre point très important souligné par la littérature et confirmé par notre expérience clinique est l'importance de l'impact de l'état mental des parents sur celui de leurs enfants tout particulièrement chez les plus petits. Ainsi, de multiples études ont montré que l'anxiété, le désarroi et le stress des parents augmentaient le risque de développer un TSPT, ainsi que l'intensité des symptômes TSPT chez les enfants. D'une manière similaire, il existerait une forte association entre les TSPT chez les parents et le développement de cette pathologie chez les enfants.

Par ailleurs, des études réalisées suite à des violences dans l'enfance indiquent que la survenue d'un TSPT influe sur le

développement cognitif et social de l'enfant. Des altérations cognitives importantes sont retrouvées chez des adultes ayant vécu un traumatisme dans l'enfance.

De façon générale, l'impact d'un traumatisme chez l'enfant est lié à un certain nombre de facteurs bien connus : 1) la nature de l'évènement (intentionnel ou non/qualité de la violence) ; 2) le contexte culturel et socio-économique ; 3) le stade de développement ; 4) un contexte familial solide et sécurisant.

Ainsi, les expressions cliniques du traumatisme varient selon l'âge développemental de l'enfant, et classiquement, on les sépare en trois grands groupes : de 0 à 6 ans ; de 6 à 12 ans ; de 12 à 18 ans. Cependant, en clinique pédopsychiatrique, une des difficultés du praticien est liée à l'absence de critères consensuels spécifiques pour les différentes tranches.

Pour les moins de 6 ans, une cohorte prospective de 62 enfants ayant subi des traumatismes variés (accidents ; violence intra familiales entre autre) avec 26 % de TSPT, montre une stabilisation de ce résultat à 2 ans avec 23 % de TSPT persistant. Ceci souligne la vulnérabilité de cette période développementale qui doit retenir toute notre attention ainsi que les faits scientifiques suivants : 1) le TSPT pédiatrique persiste dans le temps et apparaît cliniquement après une période de latence plus ou moins longue 2) en pédiatrie le TSPT ne disparaît pas de lui-même, mais nécessite des interventions thérapeutiques ciblées.

À Nice une cohorte de bébés de moins de trois ans a été identifiée comme impliquée sur la Promenade des Anglais le 14 juillet. Il apparaît très important de suivre et connaître le devenir de ces populations les plus vulnérables. Ainsi des auteurs soulignent qu'il est important de combattre l'idée reçue que chez l'enfant, tout va disparaître en grandissant, la plupart des données faisant état d'une proportion importante d'enfants avec un TSPT chronique suite à un psycho-traumatisme et avec le développement de comorbidités psychiatriques importantes. En règle générale, chez les enfants la fragilité face à l'évènement traumatique « n'est pas forcément plus grande, mais elle est différente ».

Cependant il faut souligner que les manifestations symptomatiques restent très variées dans leur expression et dépendantes de la modalité traumatique. Il est donc difficile à Nice d'anticiper l'observation future de l'évolution de la clinique.

3. Matériel et méthodes

3.1. Création et organisation d'une CUMP pédiatrique du 15 au 28 Juillet 2016

Le CHU-Lenval est un hôpital pédiatrique multidisciplinaire qui offre à la population niçoise un plateau technique pédiatrique complet. Il comprend 3 secteurs de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, qui couvrent une population d'environ un million d'habitants des Alpes Maritimes sur un territoire géographique qui va de Menton à Cagnes sur Mer.

Les médecins lors de la première nuit ont été contactés par téléphone par l'intermédiaire de l'organisation Plan Blanc. L'organisation des CUMP se fait habituellement en parallèle avec celle du Plan Blanc. Ainsi dans les 15 minutes suivant l'attaque une équipe multidisciplinaire de pédopsychiatrie a pu se rendre sur site. Elle était composée de quatre pédopsychiatres, deux cadres infirmiers, deux infirmières, une secrétaire et un psychologue.

De plus un pédopsychiatre et un interne étaient présents dans le cadre habituel de l'organisation de la continuité des soins aux urgences pédiatriques générales.

La CUMP spécifique pédiatrique à Lenval a été ouverte officiellement le lendemain de l'attentat. L'objectif principal de celle-ci a suivi les consignes habituelles de la CUMP : proposer un cadre de travail sécurisant ; informer ; contenir la détresse du patient en utilisant des repères simples, et prévenir très précocement l'apparition d'état de stress post traumatique et/ou d'autres symptômes psychiatriques.

3.2. Spécificité des entretiens à la CUMP pédiatrique du CHU-Lenval

Du fait de l'afflux massif de population nécessitant rapidement et sans attendre des soins, nous avons tenté de définir des directions générales de prise en charge au cours de réunions réalisées entre les acteurs du soin lors de chaque rotation d'équipe.

La majorité des praticiens des équipes locales de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent de Nice, ont une formation classique psycho-dynamique et/ou de thérapie familiale. C'est donc avec ces bases théoriques que la plupart des consultants ont été reçus.

L'objectif principal défini pour chaque consultation était d'aider le sujet si nécessaire à se reconnecter avec la réalité, notamment les adultes (parents et ou collatéraux de l'enfant), de ré-humaniser la relation dans la perspective d'une reprise du cours de leur vie ; et de tenter de prévenir le développement de complications syndromiques et/ou symptomatiques. Très rapidement un relais avec les centres médico-psychologiques, avec un lien téléphonique, lorsque cela était possible au vu de l'affluence des demandes, était réalisé pour les patients pour lesquels l'évaluation d'urgence conduisait à prendre la décision de la nécessité d'être réévalué dans les jours suivants.

La plupart des personnes que nous avons reçues dans le cadre de la CUMP étaient indemnes de blessures physiques, ou bien présentaient de légères contusions. Les patients polytraumatisés ont été accompagnés et évalués par les équipes de psychiatrie de liaison.

Les entretiens étaient longs, environ une heure, commençant par le récit de la situation traumatique. Dans les trois premiers jours, pour les parents et les adultes isolés qui sont venus consulter, l'effet cathartique était très fréquent avec des pleurs, des cris, de la douleur, parfois une surexcitation, ou au contraire, un état mutique total.

Notre but était de proposer un contenant à l'intensité des émotions, avec une attention portée de façon spécifique à la singularité de chaque personne que nous rencontrions.

Les entretiens ont été réalisés dans la mesure du possible sous forme de binôme pluridisciplinaire : un psychiatre d'enfant et d'adolescent et/ou un psychologue, avec une assistante sociale, ou une infirmière. Le travail en binôme prenait tout son sens dans une telle situation d'urgence du fait de l'importance de la charge émotionnelle.

Pour les enfants, les entretiens utilisaient le matériel classique de jeux par de petits personnages et/ou animaux, un petit camion blanc était à disposition, des feutres et crayons de couleurs étaient aussi à disposition pour ceux qui étaient en mesure d'une plus grande capacité d'accès à la symbolisation.

3.3. Analyse et recensement

Afin d'analyser les chiffres et les données concernant les victimes reçues à la CUMP pédiatrique, nous avons utilisé un fichier Excel créé par les responsables de la logistique ORSAN (Organisation de la Réponse du système de Santé en situations sanitaires exceptionnelles), que nous avons réorganisé afin de le traiter avec le logiciel statistique.

4. Résultats

4.1. Généralités et premiers chiffres

Parmi les traumatismes immédiats causés par le camion se trouvaient des parties du corps coupées, une compression corporelle, un grand mouvement de foule, une menace imminente de mort et le développement rapide d'odeurs viscérales. Ces facteurs ont induit des symptômes psychologiques spécifiques que nous avons observés chez un grand nombre d'enfants tels que les réminiscences olfactives, auditives et kinesthésiques, les angoisses majeures de séparation, l'agressivité.

Le 14 au soir jusqu'à minuit, dix-sept personnes (12 adultes et 5 enfants) ont été officiellement comptabilisées comme venant consulter aux urgences médico-psychologiques du CHU-Lenval, ce qui est sûrement très sous-estimé car le logiciel ORSAN qui comptabilise de façon nationale en lien avec l'ARS les chiffres de victimes, n'était pas encore effectif et/ou maîtrisé par toutes les personnes présentes, dont certaines venues sur la base du volontariat. Parmi ces 17 personnes, 7 ont présenté des états de dissociation post-traumatique (5 mères et 2 pères). Ainsi le personnel a agi au mieux, face à un afflux massif de victimes, dans l'urgence, sur une situation de choc traumatique aigu.

4.2. La CUMP pédiatrique

À partir du 15 juillet nous avons proposé des plages d'ouverture de 9 h du matin à 1 h du matin avec un roulement de trois équipes. Cette organisation a été effective jusqu'au 28 juillet. Cette CUMP pédiatrique a mobilisé du personnel CUMP pédopsychiatrique venu de l'ensemble du territoire national (Seine Saint Denis, Haute Garonne, Bouches du Rhône ; Alsace...) qui ont travaillé avec l'ensemble des personnels des secteurs basés au CHU-Lenval. Au total sur la période du 14 au 28 juillet, 227 soignants, dont 51 psychiatres d'enfants et d'adolescents, 55 psychologues, 42 infirmiers, 12 cadres, 30 assistants sociaux et 35 secrétaires ont été mobilisés. Sept cent huit personnes sont venues à la CUMP pédiatrique, dont 382 enfants (54 %) entre 3 mois et 17,7 ans, 117 parents (81 mères et 36 pères) 6 grands-parents, 13 autres membres de la famille, 145 adultes isolés, et 14 membres du personnel hospitalier; (31 personnes ne figurent pas dans le logiciel). Sur les 708 patients, 576 étaient présents sur la Promenade des Anglais le 14 juillet au moment de l'attaque. Dans l'ensemble, 408 personnes (enfants et adultes combinés) ont été reçues par un binôme de soignants spécialisés en pédopsychiatrie (67,7 %).

Nous avons également constaté que 50,5 personnes ont été vues par jour entre le 15 et le 28 juillet et que 73,6 personnes ont été reçues au cours des 8 premiers jours, ce qui représente 83 % de toutes les victimes.

Si on regarde maintenant de plus près l'âge des enfants qui sont venus consulter à la CUMP du CHU-Lenval, 2,09 % (n = 8) avaient moins de 1 an, 3,14 % (n = 12) avaient entre 1 et 3 ans, 19,6 % (n = 75) avaient entre 3 et 6 ans, 43,45 % (n = 166) avaient entre 6 et 12 ans et 31,6 % (n = 121) avaient entre 12 et 18 ans.

5. Éléments de discussion

La pédopsychiatrie est une discipline fondée sur le travail institutionnel et multidisciplinaire, permettant d'offrir à nos patients des regards croisés et des temps de reprises nécessaires pour donner des indications thérapeutiques les mieux ciblées dans des contextes souvent complexes, et intriqués à l'environnement et à l'organisation familiale.

Dans l'urgence nous avons tenté d'organiser a minima ce dispositif de CUMP pédiatrique afin de préserver une pensée commune et de permettre la proposition dans les grandes lignes d'un cadre de travail commun. Ceci est très important dans les missions de prévention pédiatriques où à ce jour, en France, il n'existe pas encore de recommandations d'expert par la HAS (haute autorité de santé). Outre les manifestations cliniques, de nombreuses plaintes sont rapportées par les enfants et les adolescents ayant subi un traumatisme, voire par des adultes ayant subi un traumatisme dans l'enfance. Parmi ces plaintes, les difficultés cognitives sont au premier plan. Les études ayant mis en évidence des difficultés mnésiques révèlent un trouble au niveau de l'apprentissage d'informations nouvelles. Par ailleurs, ces difficultés mnésiques se maintiennent à l'âge adulte, si le TSPT n'est pas soigné. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence des altérations pour la mémoire épisodique chez des adultes ayant vécu des traumatismes dans l'enfance. Concernant les fonctions exécutives, les différentes recherches s'accordent sur une diminution importante des performances chez les enfants ou les adolescents souffrant de TSPT. Ces troubles cognitifs (mémoire et fonctions exécutives) conduisent généralement à une diminution des performances scolaires chez les enfants souffrant de TSPT. De surcroît, plusieurs recherches montrent également une modification sur le long terme de la personnalité. En effet, une modification des schémas fondamentaux sur la sécurité peut apparaître. Ceci peut générer une baisse importante de l'estime de soi, une impression d'incompétence, ainsi qu'une difficulté dans la régulation émotionnelle. Ces enfants peuvent ainsi se caractériser par de l'alexithymie ou au contraire des comportements agressifs majeurs. Ces comportements

agressifs augmentent le risque de revivre des traumatismes, tant à l'adolescence qu'à l'âge adulte. Par conséquent, l'intervention médico-psychologique ne doit pas se limiter à une approche ponctuelle, elle doit s'articuler avec les structures de soins médico-psychologiques déjà existantes pour la prise en charge au long cours de ceux qui conserveraient des signes de souffrances psychiques durables. Sa mission est donc aussi d'orienter et d'accompagner les blessés psychiques vers ces structures de soins pérennes (centres médico-psychologiques (CMP) pour enfants et adolescents, centres médico-psycho pédagogiques (CMPP) et centres de consultation en psycho-traumatologie déjà en place hors temps de crise).

6. Principales conclusions

Cette expérience d'une CUMP spécifiquement pédiatrique montre la possibilité d'offrir à la population générale ce genre de dispositif en cas d'attaque massive impliquant un grand nombre d'enfants. La présence de personnels formés à la spécificité de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, mais aussi formée au psycho-traumatisme, est une chance et une nécessité pour les enfants qui se trouvent dans cette situation. Les équipes du CHU-Lenval de Nice ont pu proposer une CUMP en milieu pédiatrique, ce qui a fourni d'emblée aux enfants un cadre sécurisant. À ce jour, il est maintenant doublement nécessaire d'évaluer pour les populations pédiatriques les conséquences à long terme d'un événement de masse d'une telle ampleur. En effet, dans le contexte scientifique actuel, les données sur des groupes de populations pré-pubères et/ou adolescentes sont rares, ce qui ne permet pas de développer de thérapies ciblées pour les aider dans l'urgence, comme dans le moyen et long terme, et ainsi prévenir les conséquences des troubles psychopathologiques induits par le TSPT. Il semble donc important en terme de santé publique et de connaissances scientifiques de mieux comprendre l'évolution clinique de ces patients et d'étudier les facteurs d'impacts cliniques, catégoriels, dimensionnels, cognitifs, et biologiques de cette évolution grâce à la mise en place de protocoles de recherche.

Références

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

Opportunités et défis de l'intégration de la caractérisation moléculaire intégrative dans des stratégies de traitement innovantes en oncologie pédiatrique

G. Schleiermacher*

*INSERM U830, laboratoire « Recherche translationnelle en oncologie pédiatrique » ;
Département d'Oncologie Pédiatrique, Institut Curie, Paris, France*

Des avancées techniques majeures dans le domaine des analyses en biologie moléculaire tel que le séquençage haut débit (NGS, next generation sequencing) rendent ces techniques accessibles pour une utilisation en routine et pour des décisions thérapeutiques en oncologie pédiatrique. En effet en plus des analyses moléculaires diagnostiques et pronostiques lors de la prise en charge initiale, des approches basées sur du séquençage haut débit dans le cadre de programmes de médecine de précision ont pour objectif une caractérisation moléculaire lors d'une rechute ou d'une progression pour éventuellement orienter le traitement vers des approches de thérapie ciblée. Ces stratégies moléculaires peuvent être basées sur du séquençage haut débit analysant un panel de gènes, ou sur du séquençage de l'exome entier (WES, whole exome sequencing) ou du séquençage de l'ARN (RNAseq). En plus du tissu tumoral, l'ADN libre circulant extrait à partir de prélèvement de sang peut également être utilisés pour ces approches et pour un suivi séquentiel des altérations génétiques. Suite à une validation et discussion dans un comité dédié moléculaire, des altérations génétiques ciblées peuvent être mises en évidence chez 30 à 50 % des patients au moment d'une progression [1,2]. Néanmoins l'interprétation de telles données de séquençage haut débit nécessite une expertise particulière avec des critères de contrôle de qualité dans toutes les étapes analytiques y compris le traitement des échantillons biologiques, les expériences de séquençage, et l'analyse des données bio-informatiques. Ceci inclut une identification, le contrôle de qualité des données de séquençage, et toutes les étapes de l'interprétation des données.

Des données récentes basées sur des analyses en séquençage whole génome indiquent que les altérations génétiques peuvent évoluer au cours de la maladie, et que de nouvelles altérations peuvent être mises en évidence lors d'une progression tumorale [3]. Le programme national de caractérisation moléculaire MAPPYACTS (investigateur principal Birgit Georger, Gustave Roussy, co investigateur principal Gudrun Schleiermacher, Institut Curie) prévoit une nouvelle biopsie spécifique lors d'une progression ou lors d'une rechute, puis l'analyse en séquençage whole exome de l'échantillon tumoral et du matériel constitutionnel, ainsi que du RNAseq, puis une discussion dans une réunion pluridisciplinaire moléculaire (molecular tumor board) et une discussion dans une réunion pluridisciplinaire clinique (clinical molecular tumor board). Ces approches apportent des informations supplémentaires pour la prise en charge thérapeutique des enfants et adolescents en échec d'un traitement pour un cancer avec l'identification de biomarqueurs prédictifs.

Références

- [1] Worst, B.C. et al. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients – The INFORM pilot study. *Eur J Cancer* 2016;65:91-101.
- [2] Pincez, T. et al. Feasibility and clinical integration of molecular profiling for target identification in pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2016. doi: 10.1002/pbc.26365. [Epub ahead of print]
- [3] Eleveld, T.F. et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet* 2015;47:864-71.

*Correspondance :
gudrun.schleiermacher@curie.fr

Les apports des sciences sociales sur la médecine de précision

J.-C. Dupont*

AP-HP / PSE, Chaire Hospinnomics, Paris, France

L'expérience d'un volet sur l'éthique de la recherche dans un projet européen sur les cancers de l'enfant et de l'adolescent a permis d'identifier des enjeux importants de l'articulation entre sciences biomédicales et sciences sociales (SHS) [1]. Premièrement, des objectifs de recherche communs permettent la coproduction de résultats significatifs [2]. Cet effet de « construction de partenariats » (*community-buiding*) inclue aussi les représentants de patients et de familles car un volet en sciences sociales, outre des méthodologies adaptées, permet l'implication concrète de partenaires associatifs [3]. Enfin, l'innovation médicale s'inscrit dans un environnement – social, économique, institutionnel – qu'il faut analyser, comprendre et interpréter, appelant à construire des protocoles rigoureux et multidisciplinaires en SHS.

La « médecine de précision » est un domaine dans lequel une telle approche intégrée est nécessaire [4]. Un exemple suffit pour y justifier la complémentarité des enjeux médicaux et sociaux. Un traitement visant un mécanisme d'action spécifique peut entrer sur le marché sur la base de données cliniques précoces (essais de phase 1-2) ; les décisions de fixation du prix sont donc rendues dans un contexte de plus grande incertitude touchant les bénéfiques patients (efficacité, tolérance, qualité de vie) et les populations cibles. Alors que le coût de ces stratégies est cœur du débat public [5], dû en partie à des stratégies industrielles inédites [6], la décision publique – sous peine de retarder l'accès des patients à des molécules prometteuses – doit être rendue dans un état d'ignorance important concernant l'impact budgétaire et l'efficacité vis-à-vis des comparateurs. Cette situation est riche d'enjeux de recherche en éthique, évaluation des politiques publiques, économie industrielle, sociologie de l'innovation, économie de la santé, recherche sur les services de santé, épidémiologie...

La médecine de précision – comme d'autres secteurs de l'innovation en santé – conduit à reconsidérer la vision d'une séquence préclinique, clinique, puis socio-économique. Du point de vue de la collectivité, des données sur la situation de départ (*baseline*) et les besoins de santé peuvent, et doivent, être collectées à des stades précoces de développement d'une technologie de santé.

Du point de vue du développement clinique, certaines preuves d'efficacité (à long terme, en association avec d'autres traitements ou dispositifs, dans des indications limites...) ne peuvent être produites que dans la mesure où la technologie aura été déployée en vie réelle. Pour tous les acteurs, une collaboration tout au long du « cycle de vie de l'innovation » est nécessaire ; le cloisonnement n'a plus de justification scientifique ou éthique. Au niveau du régulateur, ce changement de paradigme se traduit par la mise en place de dispositifs d'accompagnement pré- et post- inscription [7]. Un autre signe de ce changement se manifeste à travers les volets SHS liés à des projets de recherche précliniques ou cliniques. Quels en sont les modalités, les apports et les limites ?

La conception d'un volet SHS dépend de l'objectif de recherche dans le projet global. Trois modalités peuvent être distinguées : d'accompagnement, de partenariat et de coresponsabilité. Cette dernière modalité se rencontre lorsque l'objectif principal est visé en sciences sociales, cas où la méthodologie retenue est structurante, garantie par un responsable scientifique dans la discipline, en collaboration avec un investigateur principal clinicien. Cette modalité se rencontre particulièrement dans les projets au titre du programme de recherche médico-économique (PRME), où le critère de jugement est l'efficacité de la technologie, mais elle peut se décliner en fonction de la nature des connaissances à produire. Une situation plus fréquente consiste dans l'ajout d'un volet SHS à un projet clinique ou préclinique. Il importe dans ce cas de distinguer entre un volet chargé d'évaluer l'impact de la technologie considérée selon d'autres critères que cliniques (cas voisin du précédent) ou, plus simplement, d'apporter un éclairage complémentaire sur la technologie, ses usages ou son environnement. Une collaboration effective, depuis la conception, optimise la pertinence des connaissances complémentaires générées ainsi que la dimension mentionnée de construction de partenariats. Enfin, il peut être opportun de penser à une modalité plus légère de support et de service sur des aspects importants (éthiques, réglementaires, économiques...), par exemple à travers une participation au conseil scientifique de l'étude ou la constitution d'un comité d'experts.

L'apport des sciences sociales dépend principalement de deux variables : la question de recherche et le stade de développement de la technologie. Typiquement, un stade très précoce dans le cycle de vie d'une innovation offrira peu de possibilités de déployer une méthode quantitative, par l'absence de données sur l'efficacité, les coûts ou l'usage de la technologie. À ce stade, les

*Correspondance :
jean-claude.dupont@psemail.eu

SHS peuvent apporter des éléments de connaissance sur la situation existante, les comparateurs ou encore sur les préférences des destinataires de l'innovation – patients ou professionnels. La précocité peut faciliter aussi la production d'éléments qualitatifs mais les résultats peuvent perdre en généralité car les participants ne connaissent pas, ou peu, l'innovation. Les méthodes quantitatives ou qualitatives peuvent cependant contribuer à une démarche de réduction de l'incertitude. Il est ainsi possible – au décours du développement de l'innovation – de s'acheminer vers la mise en œuvre de méthodes d'évaluation de l'impact de la technologie sur des grandeurs socio-économiques (qualité de vie, par ex.) ainsi que de la causalité de facteurs associés à son usage et à son adoption (avec des implications en termes d'équité ou d'observance, par ex.). D'un point de vue normatif (aspects éthiques et réglementaires), cette progression peut conduire à la clarification d'enjeux structurants et de propositions reflétant questions de droit et attentes au niveau collectif ou individuel. Chaque protocole résulte d'un équilibre entre trois axes méthodologiques : normatif ou descriptif, empirique ou expérimental, qualitatif ou quantitatif. L'apport des sciences sociales est maximisé là où elles sont convoquées à titre de méthodes scientifiques, par différence à un rôle subsidiaire de consultation.

La première limite est celle issue d'une erreur « de casting » : un volet économique apportera peu en terme de valorisation, un enjeu clé mais pas de recherche. La seconde limite a trait aux méthodes employées dans le protocole. Il est généralement utile de se poser la question : quelle décision les résultats socio-économiques sont-ils susceptibles de modifier ? Une décision législative, de fixation d'un prix ou d'achat, au niveau individuel, local, national ou européen, appellera une conception différente du protocole de recherche. Il est aussi utile d'articuler les méthodes de manière à ce que leurs limites se compensent

(des données qualitatives peuvent éclairer l'interprétation d'un résultat quantitatif). Enfin, il est important, surtout en pédiatrie, d'identifier que les SHS sont aussi sollicitées de la participation des patients et des familles. Nous devons travailler ensemble à la construction de designs alternatifs (petits effectifs) et aussi parcimonieux, en favorisant les données pertinentes pour les deux volets ou les données collectées en routine, dans le cadre de soins.

Références

- [1] Projet ENCCA, European Network for Cancer research in Children and Adolescents, FP7-HEALTH-F2-2011 grant 261474, 2011-2015.
- [2] Dupont JCK, Doz F, Pritchard-Jones K. Ethical issues of clinical trials in paediatric oncology from 2003 to 2013: a systematic review. *Lancet Oncology* 2016;17:e187-97.
- [3] Israel BA et al. *Methods for Community-Based Participatory Research for Health*. John Wiley & Sons, 2012.
- [4] Cuchet X. *La Médecine personnalisée : Un essai philosophique*, Paris : Les Belles Lettres, 2016. Pour une revue narrative des enjeux en oncologie pédiatrique, Dupont JCK, Doz F, « La notion de personne dans la "médecine personnalisée" », in *Les Essais précoces : éthique et justice*, Paris : Éditions Matériologiques, 2017.
- [5] Par ex. « Une pétition contre le prix "exorbitant" des médicaments anticancéreux », *Le Figaro*, 7 avril 2016 ; « L'explosion des prix des nouveaux anticancéreux est-elle justifiée ? », *La Tribune*, 18 janvier 2017.
- [6] Gorkin L, Gruzglin E. "Productivity, Innovation and Value-Based Pricing", in Ethgen O, Staginnus U (Eds), *The Future of Health Economics*, London/New-York: Routledge, 2016, ch. 2.
- [7] Par ex. les dispositifs de l'EMA, scientific advice, protocol assistance (pré-inscription) ou adaptive pathways, conditional approval (post-inscription).

Les enfants d'abord ? À la recherche d'un dénominateur commun entre pédiatrie et médecine légale

R. Juston*

ATER à l'EHESS, docteur en sociologie et membre du laboratoire Printemps (UVSQ/CNRS),
47 boulevard Vauban, 78280 Guyancourt, France

1. La médecine légale, une discipline entre expertise judiciaire et spécialité médicale

Ce texte est issu d'une thèse de sociologie que j'ai récemment soutenue à l'Université Versailles-Saint-Quentin sous le titre « Le corps médico-légal. Les médecins légistes et leurs expertises » [1]. Cette recherche étudie l'expertise médico-légale sous l'angle de l'organisation des activités médico-légales, sous celui des parcours de médecins légistes depuis la spécialité médicale qu'ils ont apprise jusqu'à l'exercice de l'expertise dans des services de médecine légale, et, enfin, sous celui de l'élaboration des preuves médico-légales, de l'hôpital au tribunal. Cette thèse croise donc la question de la maltraitance à l'enfant qui intéresse autant les légistes en tant qu'experts de la violence, que les pédiatres en tant que spécialistes de l'enfant. Ce texte revient sur les enjeux spécifiques aux examens médico-légaux pédiatriques des personnes mineures et à la question générale que ceux-ci adressent au dispositif médico-légal, autour de la frontière entre les soins médicaux et les constats judiciaires.

Ni collaborateurs occasionnels du juge, ni détenteurs d'un titre de spécialité spécifique, les médecins légistes constituent un corps professionnel à distance à la fois du modèle de l'expertise judiciaire et de celui des spécialités médicales. Ils exercent l'expertise médico-légale à titre principal dans des services hospitaliers dédiés, après avoir suivi un cursus dans une spécialité médicale allant de la médecine générale à l'anatomopathologie, en passant par la médecine du travail et la santé publique. La thèse explore la tension entre expertise judiciaire et spécialité médicale et l'analyse simultanément comme étant inscrite dans le processus de constitution du groupe professionnel des médecins légistes, et comme résidant au cœur d'activités de coproduction des vérités médicale et judiciaire sur les faits.

Ni collaborateurs occasionnels du juge, ni détenteurs d'un titre de spécialité spécifique, les médecins légistes constituent un corps professionnel à distance à la fois du modèle de l'expertise

judiciaire et de celui des spécialités médicales. Ils exercent l'expertise médico-légale à titre principal dans des services hospitaliers dédiés, après avoir suivi un cursus dans une spécialité médicale allant de la médecine générale à l'anatomopathologie, en passant par la médecine du travail, la santé publique et la pédiatrie. Ce « passage de l'autre côté du miroir » qu'est l'entrée en expertise ne s'effectue pas de façon univoque chez tous les médecins, mais il dépend de leur spécialité d'origine et, plus précisément, de la manière dont les légistes investissent leur formation de spécialité dans l'exercice de l'expertise médico-légale. On peut, schématiquement distinguer deux postures à travers lesquelles les médecins légistes articulent leur formation de spécialité et l'exercice de l'expertise médicale. Pour une première catégorie de médecins, le passage de la spécialité d'origine à l'exercice de la médecine légale se déroule sans difficulté. Tout se passe comme si la spécialité d'origine était un simple titre d'accès à l'activité expertale qui ne vient pas en modifier le contenu. Pour d'autres, la casquette d'expert ne vient pas supplanter celle du spécialiste, mais se recompose avec elle. La socialisation à l'expertise s'enracine dans une socialisation antérieure puissante, qui est celle de la façon dont les professionnels ont jusqu'alors appris à exercer la médecine.

2. Les mineurs : victimes miniatures ou patient à soigner ?

Les médecins légistes pédiatres de formation ont davantage que leurs confrères issus d'autres spécialités, une activité médico-légale marquée par l'empreinte de leur spécialité d'origine. Ils sont ainsi plus nombreux à considérer que la prise en charge des enfants victimes doit intégrer des opérations thérapeutiques. Ainsi, le pédiatre, au nom du bien de l'enfant, peut considérer que l'examen médico-légal sur mineurs doit se faire par des médecins légistes pédiatres, voire par des pédiatres non forcément légistes. Les médecins légistes pédiatres rencontrés ont souvent découvert la médecine légale à l'occasion de leur activité de pédiatre, de sorte qu'ils se sont socialisés au droit en prise directe avec leur activité de pédiatre, plutôt que comme un ensemble de compétences abstraites. Ce sont les situations de maltraitance croisées dans son activité médicale qui inclinent ainsi Anne-Marie (les

*Correspondance :
romainjuston@gmail.com

noms ont été anonymisés) à acquérir de nouvelles compétences proprement juridiques, à commencer par « *la dichotomie soin/ constat qui prévaut dans l'exercice de la médecine légale [...], mais qui malgré tout n'est pas très éthique chez l'enfant* ». En effet, en s'intéressant à la médecine légale, elle apprend un « *monde de constat* » avec « *ses codes sociaux, ses codes verbaux* » qu'elle doit maîtriser lors des consultations de médecine légale. Elle conçoit ainsi la Capacité de pratiques médico-judiciaires qu'elle obtient comme une façon d'« *être crédible* » comme pédiatre face à d'autres légistes.

La réforme de la médecine légale, qui fait des victimes mineures des victimes comme les autres dont la prise en charge s'effectue dans des unités médico-judiciaires pose selon des pédiatres un problème car la prise en charge des victimes mineures est alors rabattu sur le seul plan des expertises, alors qu'elle nécessiterait des soins et du dépistage. Selon Anne-Marie, « *les médecins légistes ils font des constats que nous on ne sait pas faire, mais en même temps qui viendra débusquer ces violences ? Alors on dit qu'il y a 10 % d'enfants maltraités. Qui ira les dépister ? Il faut à l'avenir qu'il y ait des praticiens pédiatres spécialisés dans l'enfance, mais qui puissent avoir cette sensibilité et comprendre le médecin légiste* ».

Ce type de *parti-pris pédiatrique* est fréquemment mobilisé par les légistes pédiatres de formation qui reprochent aux réquisitions de fermer les opérations médico-légales sur les actes de constats, là où leur expertise est aussi celle de pédiatres spécialistes des enfants, et sensibilisés aux questions liées par exemple à leur développement. Pour maintenir un univers pédiatrique, il faut augmenter ce plan de l'expertise d'une coopération inter-spécialités permettant de faire graviter autour de cette victime singulière des « *spécialistes de l'enfant pour ce qui est de la mise en place du soin, et des médecins légistes pour ce qui est du constat et de l'expertise, mais avec une mise en commun des compétences, et peut-être pour les pathologies les plus complexes comme le bébé secoué, des centres un peu comme les centres maladies rares* ». En plaçant « *Les enfants d'abord* », ces médecins entendent traiter de problématiques spécifiques à ces individus dont la prise en charge ne peut alors se rabattre sur le seul plan des expertises.

3. Au-delà de la lutte juridictionnelle, un territoire professionnel d'entente ? Vers une médecine légale pédiatrique

Les violences faites aux enfants intéressent autant les pédiatres en tant que spécialistes de l'enfant que les légistes en tant qu'experts de la violence. Une étude des Unités d'Accueil Médico-Judiciaire publiée en 2014 [2] pointe la tension du travail médico-légal entre soucis d'administration de la preuve et prise en compte du bien-être de l'enfant. Un an plus tôt, un rapport du Comité de suivi du colloque national sur les violences faites aux enfants [3] appelait à une évolution vers une véritable *médecine légale pédiatrique*, que les auteurs peinent à réaliser au sein de leur ville puisque la CASED (cellule d'accueil spécialisée de l'enfance en danger) et l'UMJ sont situés dans deux hôpitaux différents, ce qui « *ne facilite pas les échanges et la coordination* » (p. 110).

En définitive, les examens de mineurs adressent au dispositif médico-légal une série de questions générales relative à *la part de soin dans l'expertise*. De nouvelles associations se forment pour prendre en charge cette question, à l'instar de la Société française de Pédiatrie médico-légale (SFPML) présentée à l'occasion du congrès 2017 de la Société Française de Pédiatrie (SFP) à Marseille.

Références

- [1] Juston R. Le corps médico-légal. Les médecins légistes et leurs expertises [Thèse de Doctorat en sociologie], Université Paris-Saclay, 2016.
- [2] Fourcade C. Considérer la parole de l'enfant. Étude des Unités d'Accueil Médico-Judiciaire. Rapport de l'Observatoire National de l'Enfance en Danger, 2014.
- [3] Tursz A. Prévenir la maltraitance des enfants par le renforcement du rôle des médecins et de la coordination entre secteurs professionnels. Rapport du Comité de suivi du colloque national sur les violences faites aux enfants, Paris, Sénat, 2013.

Thanatologie de l'enfant : une activité au service du vivant

C. Rambaud^{1,*}, C. Garnier-Jardin²

¹Service d'anatomie-pathologique et médecine légale, hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

²Service de Pédiatrie et Urgences médico-judiciaires, CHRU de Caen, 14033 Caen, France

La mort de l'enfant n'est pas la fin de l'histoire médicale. Il reste à trouver la ou les causes de la mort et à identifier ce qui pourrait être reproductible pour la fratrie. Dans le cadre d'une autopsie médicale, l'accord écrit de chacun des 2 parents est indispensable. Dans le cadre d'une autopsie médico-légale, celle-ci est ordonnée par la justice et les parents ne peuvent pas s'y opposer. Ceci n'empêche pas qu'ils attendent au moins autant de cette autopsie que s'ils avaient eu le choix d'y consentir.

La mort d'un enfant peut s'inscrire dans l'évolution d'une maladie déjà connue, auquel cas l'autopsie peut permettre de comprendre le pourquoi de la mort et faire le bilan des actions thérapeutiques entreprises. Ceci peut faire l'objet d'une RMM (revue morbidité mortalité) qui va permettre un retour d'expérience et peut-être de comprendre pourquoi la mort n'a pu être évitée : ceci sera bénéfique pour le prochain cas.

Il peut aussi s'agir d'une mort inattendue survenant chez un enfant en pleine santé apparente pour qui rien dans ses antécédents ne permettait d'envisager une telle issue. Les explorations *post mortem* dont l'autopsie sont alors cruciales à la fois pour expliquer la mort et pour savoir si celle-ci s'inscrit dans le cadre d'une mort naturelle ou s'il s'agit d'une mort violente (accident, homicide, ou plus rarement suicide pour les grands enfants).

C'est pour ces cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans) que la Haute Autorité de Santé (HAS) a validé en février 2007 des recommandations sur la prise en charge [1].

L'objectif de ces recommandations est de proposer à tous les professionnels concernés par le thème un protocole pour que la prise en charge en cas de mort inattendue d'un nourrisson soit standardisée, harmonisée entre les différents intervenants, efficace et homogène sur l'ensemble du territoire national, afin de :

- réaliser un ensemble d'investigations pour déterminer la cause du décès
- améliorer la prise en charge et le suivi de la famille
- permettre de disposer de statistiques de mortalité fiable.

Ces recommandations demandent une étroite collaboration entre la filière médicale et la filière médico-légale et que le même protocole *post mortem* soit appliqué indifféremment de la filière dans laquelle se situe la prise en charge initiale. De même, ces recommandations encouragent une étroite collaboration entre le médecin légiste et le pathologiste pédiatrique pour l'autopsie du nourrisson, avec au mieux une autopsie assurée par les 2 médecins ensemble. Ainsi, en fonction des trouvailles de l'autopsie, le cas pourra rester dans la filière médico-légale ou être basculé dans la filière pédiatrique et vice versa, pour le plus grand bénéfice de chacune des parties prenantes et au final des parents.

La mise en évidence d'une maltraitance devra être particulièrement bien documentée pour pouvoir répondre à toutes les questions qui se présenteront aux assises.

A *contrario*, l'élimination de l'intervention d'un tiers dans le mécanisme ayant conduit un nourrisson à la mort permettra de lever le doute sur une famille qui faisait l'objet d'un signalement. La découverte d'une maladie héréditaire impose un dépistage pour les membres de la famille, parents y compris, avec une consultation génétique.

La mise en évidence d'un ou de plusieurs facteurs de risque permet une prise en charge et des conseils ciblés.

Dans le cas d'une mort accidentelle, l'identification de la ou des causes permet une prévention ultérieure individuelle et parfois générale.

Une prise en charge compétente de l'enfant mort peut aider les parents à faire leur deuil en leur montrant qu'ils avaient fait tout ce qui était en leur pouvoir pour le bien-être de leur enfant. Ceci peut leur permettre de lutter contre la culpabilité naturelle que ressent le parent dont l'enfant meurt et ainsi permettre à la vie familiale de reprendre son cours dans les meilleures conditions possibles. Dans cette optique, la reconstitution *ad integrum* du corps après l'autopsie est fondamentale pour permettre aux parents de revoir leur enfant et lui dire adieu, y compris dans les cas de maltraitance.

Références

Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans) : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_533467/fr/prise-en-charge-en-cas-de-mort-inattendue-du-nourrisson-moins-de-2-ans

*Correspondance :
caroline.rambaud@aphp.fr

Comment conjuguer nos forces : le modèle des unités hospitalières spécialisées en protection de l'enfance

N. Vabres^{1,*}, B. Tisseron²

¹Unité d'Accueil des Enfants en Danger, Pédiatrie, CHU Nantes, 7 quai Moncoussu 44093 Nantes cedex 1, France

²Unité d'Accueil des Jeunes Victimes – UMJ mineurs, Pédiatrie, CHR Orléans, 14 avenue de l'hôpital, CS 86709, 45067 Orléans cedex 2, France

Le champ des violences faites à l'enfant mérite d'être reconnu comme une spécialité à part entière, dans l'alliance du pédiatre spécialiste en protection de l'enfance et du médecin légiste spécialiste dans les particularités de la médecine légale de l'enfant [1].

La clinique de la violence ne s'improvise pas [2] : accueillir, dépister, faire le diagnostic des maltraitances en consultation ou en hospitalisation, à la demande de la famille ou à la demande d'un professionnel qui doute, requiert expérience, pluridisciplinarité et collégialité. Rédiger une information préoccupante ou un signalement, l'annoncer à l'enfant et à sa famille, demande un savoir faire, comme pour toute annonce de pathologie grave. Si subir des violences ne relève pas a priori d'une pathologie chronique, les conséquences des maltraitances peuvent s'y apparenter tant leur impact sur la santé globale est majeur, quel que soit leur type, physiques, sexuelles, psychologiques, violences conjugales, négligences lourdes : les traumatismes relationnels précoces répétés sont une violence faite à l'enfant, et compromettent gravement son développement [3]. Au-delà du risque de décès pour lequel nous n'avons à ce jour aucune données chiffrées fiables, les violences subies produisent du handicap, ont des conséquences négatives sur les compétences psychosociales, sur la santé mentale mais aussi sur la santé physique à long terme [4] [5].

L'Unité d'Accueil des Enfants en Danger du CHU de Nantes [6] et l'Unité d'Accueil des Jeunes Victimes du CHR d'Orléans sont des unités pédiatriques qui accueillent les enfants victimes de violences, hors mandat judiciaire pour une évaluation qui conduira si nécessaire à la rédaction d'une information préoccupante ou d'un signalement, mais également sur mandat judiciaire pour un examen sur réquisition. C'est le modèle à double entrée possible préconisé par Alain Grevot dans son rapport sur l'histoire de Marina, mission confiée par le défenseur des droits [7]. Parfois

l'examen sur réquisition met au jour des violences sur l'enfant ou sa fratrie, non prises en compte par l'enquête pénale en cours, et qui méritent d'être connues de la CRIP ou du juge des enfants, qui ne sont pas destinataires du rapport de réquisition : une information préoccupante ou un signalement peuvent aussi être rédigés en complément de la réponse à la réquisition. Il s'agit d'équipes pédiatriques pluridisciplinaires réunissant des professionnels de différents champs : pédiatre, pédiatre légiste, médecin légiste, psychologue, pédopsychiatre, puéricultrice, assistante sociale, chirurgien infantile, secrétaire. Elles sont aussi interinstitutionnelles, puisqu'une convention lie l'hôpital, l'ARS, le CHU, le Parquet, le Conseil Départemental, comme recommandé dans le guide relatif à la prise en charge des mineurs victimes de la Direction des Affaires Criminelles et des Grâces [8].

Ces unités coordonnent le parcours judiciaire des mineurs victimes avec l'accueil des auditions filmées dans une salle dédiée, dans les locaux de la pédiatrie. Ce sont les gendarmes et les policiers qui mènent les auditions mais elles ont lieu à l'hôpital, dans un lieu de soin qui offre un cadre rassurant, sur le modèle des Child Advocacy Centers [9], visant à éviter au mineur victime de nouveaux traumatismes liés à la démarche judiciaire. Lorsqu'un examen sur réquisition est demandé il est effectué après l'audition, et des transmissions sont possibles entre enquêteurs et équipe médicale, dans l'intérêt de l'enfant et de l'enquête judiciaire. Le médecin ou le psychologue n'ont pas à questionner l'enfant sur les faits, mais à interroger sa santé, à constater des lésions et des signes de psycho-traumatisme, mais aussi peser, mesurer, regarder le carnet de santé, jouer pendant l'examen pour les plus petits, comme dans n'importe quelle consultation pédiatrique. À l'issue de l'examen, des examens complémentaires peuvent être demandés, une orientation et des soins sont proposés, voire une hospitalisation. Dans les situations les plus inquiétantes, lorsqu'une mise à l'abri en urgence est nécessaire, un échange avec le magistrat peut avoir lieu pour éclairer sa décision. L'équipe s'assure toujours que l'enfant sera protégé. Dissocier le constat des soins, dissocier le constat de la protection, ne serait pas éthique.

Ces unités peuvent également constituer un recours pour les autres institutions de protection de l'enfance, conseils départementaux et associations exerçant des mesures éducatives.

*Correspondance :
nathalie.vabres@chu-nantes.fr

L'hôpital est parfois le seul endroit où la santé de l'enfant ou de l'adolescent peut être évaluée, et sa protection d'urgence assurée, mais aussi le dernier recours lorsque les symptômes engendrés par les violences subies ne peuvent plus être contenus : tentatives de suicide, mises en danger, crises clastiques. Conformément à la feuille de route pour la protection de l'enfance 2015-2017, il apparaît aujourd'hui indispensable de généraliser la mise en place de pôles de références hospitaliers pédiatriques spécialisés en protection de l'enfance, au financement pérenne, pour coordonner et améliorer le parcours de soins des enfants et adolescents victimes de violences. La loi de protection de l'enfant du 14 mars 2016 vise à « garantir la prise en compte des besoins fondamentaux de l'enfant, à soutenir son développement physique, affectif, intellectuel et social et à préserver sa santé, sa sécurité, sa moralité et son éducation, dans le respect de ses droits ». Les mineurs victimes ont besoin d'un parcours médico-judiciaire protégé qui évite les sur-traumatismes : il doit être adapté à leur particulière vulnérabilité, à leur âge et à leur développement, respectueux de leurs droits, garantissant un accueil en milieu pédiatrique pour les examens sur réquisition et les expertises, et pour les auditions, quelque soit le type de violences suspectées, et pas seulement pour les suspicions de violences sexuelles [10]. Les mineurs victimes ont besoin d'un véritable accès aux soins et à leurs droits, qui leur permette de redevenir sujets de la démarche médico-judiciaire, après avoir été objet de maltraitance.

Références

- [1] Balençon M, et al. Société française de pédiatrie médicolegale: l'alliance de deux spécialités au service de l'enfant. Arch Pediatr 2016;23:1222-24.
- [2] Maltraitance chez l'Enfant, Caroline Rey-Salmon, Catherine Adamsbaum, Lavoisier 2013.
- [3] Rousseau et al. Devenir à long terme de très jeunes enfants placés à l'aide sociale à l'enfance. Revue française des affaires sociales 2016;1:343-74.
- [4] European report on preventing child maltreatment, WHO 2013. <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/european-report-on-preventing-child-maltreatment-2013>. Consulté le 30 janvier 2017
- [5] Global status report on violence prévention, WHO 2014. http://www.who.int/violence_injury_prevention/violence/status_report/2014/en/ Consulté le 30 janvier 2017
- [6] Vabres N, Launay E, Fleury J, et al. Plaidoyer pour des pôles de référence hospitaliers pédiatriques spécialisés en protection de l'enfance. Arch Pediatr 2016;23:1219-21.
- [7] Rapport Marina de Alain Grevot pour le Défenseur des Droits, 30 juin 2014 http://www.defenseurdesdroits.fr/sites/default/files/atoms/files/ddd_r_20140630_grevot_marina Consulté le 30 janvier 2017
- [8] Guide relatif à la prise en charge des mineurs victimes. Direction des Affaires Criminelles et des Grâces, Septembre 2015 www.justice.gouv.fr/art_pix/guide_enfants_victimes.pdf. Consulté le 30 janvier 2017
- [9] Unités d'Accueil Médico-judiciaires Pédiatriques et salles de confrontation protégée, le soutien de La Voix de l'Enfant, M. Brousse. La parole de l'enfant. Revue Justice Actualités N° 14 déc. 2015;
- [10] Rapport Défenseur des Droits : l'enfant et sa parole en justice, 2013 www.defenseurdesdroits.fr/sites/.../ddd_ra_e_2013_synthese.pdf Consulté le 30 janvier 2017

Oxygénothérapie et assistance ventilatoire : organisation pratique dans la vie quotidienne, impact sur la qualité de vie

G. Aubertin*

Service de pneumologie pédiatrique, centre de références des maladies respiratoires rares, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France

1. Introduction

De nombreuses pathologies chez l'enfant peuvent entraîner une insuffisance respiratoire chronique (IRC). Elle peut se présenter sous 2 formes : une forme caractérisée par une hypoxémie isolée liée à une atteinte de la membrane alvéolo-capillaire et une forme caractérisée par une hypercapnie liée à une hypoventilation alvéolaire. L'oxygénothérapie est le traitement de la forme hypoxémique alors que l'assistance respiratoire (ventilation non invasive ou invasive) est celui de l'hypoventilation alvéolaire (l'oxygénothérapie, dans ce cas, est inefficace et peut aggraver l'hypercapnie).

2. Oxygénothérapie de longue durée (OLD)

Les indications de l'OLD chez l'enfant ne font l'objet d'aucun consensus international. En France, selon les recommandations émises récemment par le Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumologie Pédiatrique [1], la mise en place d'une OLD nécessite au préalable un avis médical spécialisé, une mesure prolongée de la SpO₂ (pendant le sommeil, l'éveil et les activités de l'enfant) afin de déterminer les débits à utiliser, une mesure de la capnie (ponctuelle et/ou prolongée) afin d'éliminer une hypoventilation alvéolaire et la recherche des complications éventuelles de l'hypoxémie chronique.

2.1. Organisation pratique dans la vie quotidienne

L'OLD est une prescription médicale faisant l'objet d'une nouvelle nomenclature depuis 2015. Le principal changement est l'évaluation des besoins en oxygène lors de la déambulation afin de proposer la source d'oxygène la plus adaptée au patient. On distingue en effet différentes sources d'oxygène, fixes ou mobiles. Selon les débits utilisés, on pourra choisir un concentrateur en oxygène, de l'oxygène gazeux en cylindres ou de l'oxygène

liquide. Toutefois, selon la nouvelle nomenclature, « l'oxygène liquide est réservé aux patients dont les besoins ne peuvent être couverts par les solutions alternatives ».

Ainsi, les aspects suivants doivent être pris en compte lors de la prescription de la source mobile :

- critères liés au patient : mode d'administration de l'oxygène (continu ou pulsé), débit, accessibilité du domicile, durée et fréquence de déambulation,
- spécifications techniques de la source d'oxygène : mode de fonctionnement (continu ou pulsé), capacité de production d'oxygène, autonomie, encombrement, poids et bruit de la source mobile.

La prescription médicale doit contenir :

- la nature de la source d'oxygène fixe et/ou mobile,
- la durée d'administration quotidienne pour chaque source prescrite,
- le mode d'administration (continu ou pulsé),
- le débit d'oxygène au repos et lors des activités,
- la nécessité de fournir un cylindre de secours,
- les consommables et accessoires si nécessaire (notamment la taille des lunettes à oxygène ou des masques).

Il est également nécessaire d'organiser le suivi, l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage ainsi que la surveillance au long cours, en lien avec le prestataire de domicile. Il convient notamment de s'assurer du respect des consignes de sécurité inhérentes à la présence de ce gaz inodore et incolore au domicile.

2.2. Impact sur la qualité de vie

L'OLD a un impact certain sur les patients. On sait, pour les adultes atteints de bronchopathie chronique obstructive, qu'elle permet de diminuer les hospitalisations, d'améliorer la qualité de vie et du sommeil. Au cours de la dysplasie broncho-pulmonaire, on peut retenir l'amélioration du sommeil [2], une meilleure croissance pondérale [3], une possible diminution des malaises graves ou une moindre sévérité [4]. Peu de travaux donnent des arguments formels pour l'efficacité de l'OLD dans la mucoviscidose. Un seul essai randomisé ancien a été effectué sur une cohorte de 28 patients, randomisés air vs OLD pour une durée moyenne de 26 mois, avec une utilisation moyenne quotidienne

*Correspondance :
guillaume.aubertin@aphp.fr

de 7 heures. Il n'a pas montré d'effet sur la survie, le nombre de surinfections ou l'état nutritionnel. Les patients sous oxygène avaient toutefois moins d'absentéisme [5].

3. Assistance ventilatoire

Il convient systématiquement de discuter des bénéfices et des inconvénients des 2 types de ventilation assistée : non invasive (VNI) ou invasive.

3.1. Organisation pratique dans la vie quotidienne

Il n'existe pas de critères validés pour débiter une VNI au long cours chez l'enfant mais elle est justifiée en cas d'hypercapnie diurne ou après une décompensation respiratoire aiguë sévère [6]. Ces situations sont toutefois précédées d'une hypoventilation nocturne (réveils nocturnes, fatigabilité diurne, altération des fonctions cognitives) qu'il faut dépister afin de débiter la VNI avant l'apparition de complications.

L'assistance ventilatoire nécessite une mise en place et une adaptation au cours d'une hospitalisation de quelques jours, au sein d'une équipe multi-disciplinaire entraînée [7]. L'éducation thérapeutique est encore une fois primordiale dans le succès du traitement. La surveillance initiale se fait par le prestataire de domicile (avec astreinte 24h/24 et 7j/7) dont le personnel technique et paramédical doit être formé à la pédiatrie. La surveillance au long cours s'attache à surveiller la tolérance et l'efficacité de la ventilation. Le rythme de la surveillance est adapté à la pathologie et à l'âge de l'enfant, mais elle nécessite un contrôle médical au moins semestriel.

Le choix du masque nasal pour la VNI est essentiel car son inadéquation, responsable de fuites, peut être la seule cause d'échec. Afin d'améliorer la tolérance, le masque doit être confortable et ne pas irriter la peau.

Les indications reconnues de la trachéotomie sont la dysfonction bulbaire sévère, l'échec d'extubation malgré une VNI en relais, une durée de VNI > 16 h par jour, une hypoventilation persistante malgré la VNI, une hypoplasie faciale sévère malgré l'ajustement de l'interface, mais également une préférence de la famille et du patient [8]. Même si nos pratiques récentes ont favorisé la VNI, il faut garder en tête que plusieurs études mettent en avant une meilleure satisfaction de la trachéotomie par les patients par rapport à la VNI, mais également une moins bonne information quant à la trachéotomie [9,10].

3.2. Impact sur la qualité de vie

La VNI est associée à une amélioration de la survie et de la qualité de vie, à une diminution des symptômes en lien avec l'hypoventilation alvéolaire nocturne chez les patients atteints de pathologie neuromusculaire. Ces effets n'ont pas été retrouvés dans la mucoviscidose. Le rôle sur la croissance n'est pas connu, mais les constatations cliniques plaident en faveur du bénéfice de la VNI sur la préservation d'une croissance thoraco-pulmonaire.

Références

- [1] Aubertin G, Marguet, Delacourt C et al. Recommandations pour l'oxygénothérapie chez l'enfant en situations aiguës et chroniques : évaluation du besoin, critères de mise en route, modalités de prescription et de surveillance. *Arch Pediatr* 2012;19:528-36.
- [2] Simakajornboon N, Beckerman RC, Mack C et al. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. *Pediatrics* 2002;110:884-8.
- [3] Moyer-Mileur LJ, Nielson DW, Pfeffer KD et al. Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1996;98:779-83.
- [4] Samuels MP, Poets CF, Southall DP. Abnormal hypoxemia after life-threatening events in infants born before term. *J Pediatr* 1994;125:441-6.
- [5] Zinman R, Corey M, Coates AL et al. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J Pediatr* 1989;114:368-77.
- [6] A consensus conference report. Clinical indications for non invasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999;116:521-34.
- [7] Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires. Recommandations AFM – HAS. Mai 2006. www.has-sante.fr
- [8] Hull J, Aniapravan R, Chan E et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67:11-40.
- [9] Dreyer PS, Steffensen BF, Pedersen BD. Life with home mechanical ventilation for young men with Duchenne muscular dystrophy. *J Adv Nurs* 2010;66:753-62.
- [10] Raphaël JC, Dazord A, Jaillard P et al. Indices de satisfaction des patients atteints d'une dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne et ventilés à domicile. *Rev Neurol* 2002;158:453-60.

Prise en charge nutritionnelle de l'insuffisance respiratoire chronique

B. Dubern*

Nutrition et Gastroentérologie Pédiatriques, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris, France

L'insuffisance respiratoire chronique (IRC) est l'incapacité chronique du système respiratoire à assurer des échanges gazeux adaptés aux besoins de l'organisme. Ses causes sont variées et comprennent des maladies touchant le parenchyme pulmonaire, les voies respiratoires supérieures et inférieures, les maladies neuromusculaires et les déformations de la cage thoracique et enfin les anomalies de la commande de la respiration [1]. Quel que soit le diagnostic, il s'agit de situations à haut risque de dénutrition le plus souvent d'origine multifactorielle. Le déséquilibre de la balance énergétique est principalement lié à la réduction des ingesta (troubles de l'alimentation et/ou dysoralité, fatigabilité, surinfection bactérienne, syndrome inflammatoire, troubles digestifs associés, hypoxie chronique) et une augmentation des dépenses énergétiques (augmentation du travail respiratoire, surinfection, hypercapnie). Certains médicaments utilisés comme la corticothérapie en bolus ou au long cours peuvent aussi avoir un impact négatif sur la minéralisation osseuse et la croissance staturale. Les enfants atteints d'IRC nécessitent donc d'avoir une surveillance étroite de leur état nutritionnel [2].

Ce suivi consiste en la surveillance régulière de la croissance staturo-pondérale tous les 3 à 6 mois à la recherche en particulier d'un ralentissement de la croissance staturale, témoin d'une dénutrition chronique. Il existe des courbes de croissance de référence pour certaines pathologies qui peuvent être utilisées en pratique clinique comme dans les maladies neuromusculaires. L'indice de masse corporelle (IMC) peut être un facteur de surveillance chez les adolescents même si cet indice sous-estime la masse maigre qui est le plus souvent impactée dans l'IRC. Idéalement, l'évaluation de la composition corporelle permet une surveillance étroite de la masse maigre (impédancemétrie voire absorptiométrie biphotonique) [2].

La prise en charge nutritionnelle inclut :

- L'évaluation régulière des apports nutritionnels (à chaque consultation ou hospitalisation) afin de surveiller les apports énergétiques totaux et spécifiques (calcium, fer, micronutriments) spontanés par voie orale et par nutrition entérale le cas échéant. L'objectif calorique doit couvrir les besoins énergé-

tiques de base recommandés pour l'âge et le sexe mais aussi les pertes excessives notamment liées au travail musculaire ou l'inflammation chronique. Il doit aussi être adapté au niveau d'activité physique de l'enfant qui est variable selon les situations cliniques (activité physique faible dans les pathologies neuromusculaires ou réduite en cas d'insuffisance respiratoire chronique terminale). Cet apport énergétique supplémentaire peut être de l'ordre de 20 à 30 % supplémentaires voire plus dans les situations les plus graves. Le maintien d'une croissance staturopondérale régulière témoigne d'apports énergétiques adéquats et parfaitement adaptés aux dépenses [3].

- En cas d'apports insuffisants et/ou de ralentissement de la croissance staturo-pondérale, une optimisation est alors nécessaire soit par voie orale (conseils d'enrichissement, prescription de compléments nutritionnels oraux) soit par la mise en place d'une nutrition entérale par sonde nasogastrique ou gastrostomie selon les situations cliniques. L'utilisation de la nutrition parentérale doit rester exceptionnelle dans la mesure où le tube digestif est fonctionnel dans la majorité des cas [3].
- La surveillance régulière du statut osseux doit aussi être systématique en raison du risque important de déminéralisation osseuse (pathologie neuromusculaire, corticothérapie au long cours, malabsorption). Elle inclut une évaluation régulière des apports calciques (oraux et par voie entérale) et du statut en vitamine D. En cas d'insuffisance d'apports, une supplémentation orale en calcium et vitamine D (100 000 unités à 2 reprises au cours de l'hiver voire tous les 2-3 mois selon les situations cliniques et les recommandations) doit être prescrite. La réalisation d'une ostéodensitométrie en période péripubertaire peut être justifiée et répétée si besoin [4,5].
- La recherche d'insuffisance d'apports en fer et micronutriments. La recherche d'une insuffisance d'apports en fer voire une anémie par carence martiale doit aussi être systématiquement recherchée et à supplémer. Dans certaines situations cliniques spécifiques comme la mucoviscidose, le statut en zinc et le dosage des vitamines liposolubles doivent être réalisés régulièrement ainsi que la prescription d'enzymes pancréatiques en cas d'insuffisance pancréatique exocrine [4,5].
- La poursuite d'une activité physique adaptée. En effet, elle est indispensable afin de limiter la perte de masse maigre fréquente dans l'IRC et doit être favorisée selon les capacités fonctionnelles de l'enfant [6].

*Correspondance :
beatrice.dubern@aphp.fr

- La recherche systématique et la prise en charge de pathologies extraréspiratoires pouvant avoir un impact sur la balance énergétique. C'est le cas du reflux gastro-oesophagien ou de la constipation qui peut être source d'inconfort et de réduction des prises alimentaires. La douleur chronique peut aussi avoir un impact négatif (complications orthopédiques, etc).
- La prévention des troubles de l'oralité chez les enfants nécessitant une assistance nutritionnelle dès les premières mois de vie (nutrition entérale en particulier). En effet, leur présence peut avoir un effet délétère majeur sur les capacités de sevrage de la nutrition entérale. Ces mesures préventives incluent entre autres, le positionnement de l'enfant en néonatalogie, l'introduction rapide en petites quantités d'une alimentation orale. Dans les cas les plus sévères, la désensibilisation orale avec prise en charge en psychomotricité et/ou orthophonie peut être nécessaire [7].

Références

- [1] Fauroux B. Insuffisance respiratoire chronique. Évaluation et prise en charge. *Rev Mal Respir* 2001;18:644-9.
- [2] Hankard R. Méthodes d'évaluation de l'état et du risque nutritionnel *Traité Nutr Clin*, Paris: Les Editions de la SFNEP: "Nourrir l'Homme Malade"; 2016, p. 647–50.
- [3] Peretti N. Stratégie de dépistage et de prise en charge de la dénutrition: spécificités pédiatriques. *Traité Nutr. Clin.*, Paris: Les Editions de la SFNEP: "Nourrir l'Homme Malade"; 2016, p. 681–6.
- [4] Turck D, Braegger C, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016;35:557-77.
- [5] Kuperminc MN, Gottrand F, Samson-Fang L, et al. Nutritional management of children with cerebral palsy: a practical guide. *J Eur Clin Nutr*; 2013;67:521 – 523.
- [6] Dubern B. Activité physique en pédiatrie. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2014;28:259-62.
- [7] Bellaiche M, Leblanc V. Troubles de l'oralité. *Questions de Nutrition Clinique en Pédiatrie*, Paris: Les Editions de la SFNEP. 2017 (sous presse).

Quand et à qui proposer la transplantation pulmonaire : aspects éthiques, considérations pratiques, et limites face aux indications théoriques

V. Houdouin^{1,2,*}, M. Gérardin²

¹Service des maladies digestives et respiratoires de l'Enfant, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

²Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

La transplantation pulmonaire représente le recours thérapeutique ultime dans la prise en charge des enfants souffrant d'insuffisance respiratoire terminale. Il s'agit chez l'enfant de transplantation bipulmonaire. En 2015, 345 greffes pulmonaires ont été réalisées en France, tout âge confondu. Ce chiffre est faible par rapport aux greffes rénales qui sont 10 fois plus fréquentes (3485 en 2015). En 2015, 14 greffes pulmonaires pédiatriques (4 %) ont été réalisées [1]. On parle donc d'un traitement d'exception pour des enfants qui ont un parcours de vie déjà très lourd et dont la greffe peut être l'option ultime pour respirer de nouveau sans contrainte et améliorer leur espérance et qualité de vie. Mais cet espoir doit être pondéré par les difficultés rencontrées : l'accès à un greffon, la lourdeur de prise en charge pré, per et post greffe, la survenue de complications aiguës et chroniques et la survie après la greffe.

La première question que l'on doit se poser est l'existence ou non d'une limite d'âge pour proposer une greffe pulmonaire. Au niveau mondial on transpose environ 120 enfants (de moins de 18 ans) par an avec une répartition équivalente en Europe et en Amérique du Nord [2]. La répartition de l'âge des enfants greffés varie par contre entre les deux continents. En Europe les enfants sont essentiellement greffés après l'âge de 11 ans (80 %) et aucun enfant de moins de un an n'a été greffé. En Amérique du Nord, environ 5 % des enfants greffés ont moins de un an et 5 % entre un et cinq ans, la répartition étant comparable entre la classe d'âge 6-12 ans et 12 ans et plus. Ceci est rendu possible en partie par un accès aux greffons pédiatriques différent : 40 % des greffons en Amérique du Nord proviennent d'enfants de moins de 11 ans, contre 20 % en Europe [1,2]. Un reflet de la différence d'attitude par rapport à la greffe pulmonaire chez l'enfant entre les deux continents est la distinction pédiatrique qui se fait avant 11 et non pas 18 ans aux USA [3]. La pénurie des greffons reste un critère limitant l'accès des enfants à la greffe. L'accès à la greffe pulmonaire s'est amélioré continuellement et actuelle-

ment la probabilité de greffe à 12 mois tout âge confondu est de 82 % [1]. La probabilité pour un enfant d'être greffé une fois qu'il est inscrit sur liste de greffe est équivalente à celle d'un adulte mais la majorité des enfants greffés l'ont été alors qu'ils étaient sur liste de super urgence (9/14) [1]. Actuellement une partition lobaire du greffon est possible. Cela permet de greffer un enfant avec des greffons d'adulte sans attendre un donneur de taille identique. Grâce à la redéfinition des critères de prélevabilité des greffons, au changement de politique de proposition des greffons et à la réhabilitation des greffons pulmonaires la pénurie de greffe est moindre avec un délai médian d'attente de 3 mois. Il est donc imaginable de se poser plus souvent la question du recours à la greffe chez le petit enfant.

La question qui découle naturellement de notre réflexion sur la greffe pulmonaire chez l'enfant est liée à la survie des enfants greffés. Il n'y a pas de différence de survie chez l'enfant greffé pulmonaire comparativement à l'adulte : la médiane de survie de l'adulte est de 5,4 ans contre 4,9 en pédiatrie [2]. Chez les enfants de moins de 11 ans, la survie est meilleure à 1, 3 et 5 ans pour les enfants entre 6 et 11 ans dans la cohorte américaine [3]. La mucoviscidose reste la principale cause de greffe pulmonaire chez l'enfant de plus de 6 ans. Les déficits en protéine du surfactant responsables parfois de la survenue d'une insuffisance respiratoire terminale, les bronchiolites oblitérantes post infectieuses ou post greffe de moelle sont également des indications à la greffe. Aux USA, l'hypertension artérielle pulmonaire est l'indication majoritaire chez le nourrisson. Les données du registre américain retrouvent une survie meilleure pour les enfants atteints de mucoviscidose que pour les enfants greffés pour HTAP [3,4]. En dehors des greffes qui surviennent chez le tout petit, la greffe pulmonaire doit être évoquée précocement pour que le patient et la famille aient le temps de se projeter dans un projet de vie très lourd. Un des aspects à prendre en compte pour les enfants, est la nécessité de réaliser la greffe pulmonaire avec une équipe d'adulte ou mixte. En effet la survie des patients greffés dépend de l'expérience des centres greffeurs. Or, le peu de greffes pulmonaires réalisées chez l'enfant conduit à une prise en charge le plus souvent par des centres d'adultes experts. Ce recours doit être organisé en amont pour que l'équilibre se

*Correspondance :
veronique.houdouin@aphp.fr

fasse progressivement entre le monde pédiatrique et le monde des adultes, et que la confiance puisse s'installer. Cet équilibre est important pour les enfants, les parents mais également les soignants. La communication et la coordination entre les équipes pédiatriques et adultes est donc essentielle bien en amont de la greffe. Il faut à tout prix éviter que la transplantation soit une transition brutale entre le monde de la pédiatrie et celui de la médecine adulte.

L'induction puis l'immunosuppression pour la greffe pulmonaire s'est modifiée au cours des 10 dernières années. Les antagonistes des récepteurs à l'IL2 ou les agents déplétifs en cellule T représentent majoritairement les traitements de l'induction. L'immunosuppression au cours de la première année est lourde et comporte du tacrolimus, du mycophénolate et des stéroïdes. Malgré cela la survenue d'un syndrome de bronchiolite oblitérante reste la complication majeure et aboutit à un dysfonctionnement chronique du greffon et à la discussion d'une nouvelle greffe pulmonaire qui est possible chez l'enfant comme chez l'adulte. Actuellement la survie d'un enfant greffé entre 2003 et 2010 aux USA est de 80,7 % à un an, 63,2 % à 3 ans et 56,8 % à 5 ans [3]. Le décès au cours de la première année est essentiellement dû à un dysfonctionnement aigu du greffon et à des infections non liées au CMV [5,6]. Après la première année de greffe, le décès est lié pour moitié au syndrome de bronchiolite oblitérante. Les décès surviennent plus fréquemment si le donneur est CMV+ et le receveur CMV- ; si le receveur est jeune, s'il existe une dénutrition importante et si le receveur est sous ventilation [6]. Les complications à 5 ans post greffe en dehors du syndrome de bronchiolite oblitérante ne sont pas négligeables. La majorité des enfants vont présenter une HTA et environ un tiers des enfants greffés vont présenter un diabète, une atteinte rénale. Une hyperlipidémie peut survenir chez moins de 20 % des enfants et des complications malignes peuvent survenir [2]. Toutes les difficultés et les complications qui peuvent survenir sont abordées lors des différents entretiens que font l'équipe des greffeurs et l'équipe qui prépare à la greffe avec l'enfant et

les parents. L'objectif de ces entretiens est d'obtenir un consentement le plus éclairé possible. Ces entretiens sont difficiles et nécessitent un accompagnement des parents et des enfants multidisciplinaire. Cet accompagnement doit permettre à l'enfant de vaincre les difficultés qu'il peut avoir à s'exprimer pour lui-même et celle des parents à s'exprimer pour eux et décider aussi pour leur enfant.

En conclusion, la greffe pulmonaire en pédiatrie reste exceptionnelle et nécessite à chaque fois une réflexion d'équipe entre la seule issue thérapeutique que la greffe représente et les difficultés potentielles : préparation à la greffe, implication familiale, passage dans une équipe mixte ou adulte exclusivement, difficultés opératoires et post opératoires, survenue des complications aiguës et à long terme.

Références

- [1] Rapport de l'agence nationale de biomédecine. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
- [2] Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixteenth Official Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:989-97.
- [3] Valapour M, Skeans MA, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant* 2017;17:357-424.
- [4] Hayes D Jr, Glanville AR, McGiffin D, et al. Age-related survival disparity associated with lung transplantation in cystic fibrosis: An analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1108-15.
- [5] Liu M, Worley S, Arrigain S, et al. Respiratory viral infections within one year after pediatric lung transplant. *Transpl Infect Dis* 2009;11:304-12.
- [6] Kirkby S, Hayes D Jr. Pediatric lung transplantation: indications and outcomes. *J Thorac Dis*. 2014;6:1024-31.

Insertions et pratiques des médecins au sein d'une MDA : le pédiatre, une nécessité

B. Caurier^{1,*}, M. Gastaldi²

¹MDA Tours (Indre et Loire 37), 37000 Tours, France

²MDA Amiens (Somme 80) ; Unité de Médecine de l'Adolescent CHU-Sud Amiens, 80054 Amiens cedex, France

1. Introduction

Depuis la création de la toute première il y a une quinzaine d'années, les maisons des adolescents (MDA), désormais implantées dans presque tous les départements (6 départements non pourvus actuellement) se sont imposées comme des lieux d'accueil inconditionnels d'écoute, d'évaluation interdisciplinaire et d'orientation des adolescents (âge le plus souvent retenu 11-20 ans) et de leur famille.

Les MDA ont donc vocation à animer, coordonner les acteurs du « prendre soin » de l'adolescent et de sa famille, à organiser les sensibilisations et partages d'expertises, à développer une veille partagée sur les problématiques de l'adolescence.

Tels sont les enjeux du nouveau cahier des charges des MDA dites de 2^e génération qui vient d'être diffusé par circulaire du Premier Ministre [1,2]. Cette circulaire s'inscrit dans le cadre du plan Bien-Etre & Santé des jeunes lancé par le Président de la République en novembre 2016 [3].

Ce cahier des charges explicite la mission de prévention des MDA, le rôle de pilotage des ARS sur la base de leur stratégie pour la santé des adolescents, la nécessité d'un diagnostic partagé ainsi que le socle de compétences qui leur sont nécessaires pour bien fonctionner. Une plus large participation des services de l'Etat et des collectivités territoriales, en premier lieu des Conseils Départementaux, s'avère une démarche déterminante pour l'accomplissement des missions telles que le détaille ce nouveau cahier des charges.

À la lecture de ce cahier des charges la présence et l'intégration au sein d'une MDA du pédiatre (la pédiatrie : jusque 18 ans...) apparaît comme une évidence. Dès le départ, certaines MDA ont inclus dans le spectre des intervenants des pédiatres : qu'en est-il de leur place, de leur rôle, de leur intervention et de leur intégration dans ce dispositif ?

Ce travail se donne pour objectif de répondre à ces questions et d'étendre ces questionnements aux autres intervenants médicaux tels que médecin généraliste, dermatologue, nutritionniste, gynécologue...

2. Méthode

Des entretiens semi dirigés ont été réalisés auprès de pédiatres investies dans le fonctionnement des MDA, repérés à l'issue d'une enquête nationale [4]. L'analyse des données enregistrées de ces entretiens a été réalisée selon les principes de la « grounded theory » (GT), en français « théorie ancrée » [5] : cette méthode, issue de la sociologie, permet par son potentiel de conceptualisation, de rendre explicite et compréhensive les grands thèmes dégagés par l'analyse des entretiens et de mettre en relation ces thèmes. Les entretiens sont poursuivis jusqu'à saturation des données, c'est-à-dire jusqu'à ce que les entretiens ne soient plus « productifs ». A *contrario* des approches hypothéticodéductives, la GT repose sur une approche inductive et offre, par l'absence de question précise de recherche initiale, la possibilité aux données de s'exprimer, et non de confirmer ou d'infirmer une hypothèse de recherche initiale. Au fil des entretiens, des hypothèses apparaîtront et par voie de conséquence seront à confirmer, infirmer ou à préciser mais cela sera au service de davantage d'induction et non dans une optique systématiquement déductive.

L'entretien semi-directif était conduit avec la grille suivante :

- a) Identification et parcours du pédiatre (lieux et modes d'exercice de ce pédiatre)
- b) Contexte et implantation de la MDA dans le département
- c) Qualité de l'intégration du pédiatre avec les autres intervenants tant du secteur sanitaire que du Conseil départemental (éducateurs), Education Nationale (conseillères d'orientation...), PJJ (éducateurs), La Ville...
- d) Implication avec les familles
- e) Place du pédiatre dans les dispositifs de supervision et de relecture
- f) Nature des actions en terme de « prendre soin » de la personne de l'adolescent
- g) Nature des actions sur le plan collectif où s'investit le pédiatre (intervention extérieure)
- h) Rôle dans le dialogue avec les professionnels
- i) Rôle d'orientation, de mise en lien et de mobilisation des réseaux.

*Correspondance :
bernard.caurier@free.fr

3. Résultats & Discussion

La statistique récente telle que dégagée par l'enquête nationale 2015 [4] montre les chiffres suivants : sur les 104 MDA de l'hexagone, 27 (26 %) disposent d'un pédiatre, 22 (21 %) d'un médecin généraliste, 8 (7,5 %) d'un gynécologue, dont 2 à 3 plannings familiaux intégrés dans la MDA, 1 d'un dermatologue, 1 d'un nutritionniste et 1 d'un addictologue.

Le pédiatre peut être un salarié ou un vacataire de la MDA, ou être détaché du centre hospitalier. La durée de présence varie d'une demi-journée/semaine à six demi-journées/semaine. La plupart des MDA font part de la disponibilité du pédiatre en dehors de ces horaires pour intervenir sur des situations particulières.

Les actions du pédiatre en MDA sont nombreuses :

a) Consultation d'évaluation et de prise en charge et/ou d'orientation. Ces consultations sont sollicitées par l'équipe accueillante de la MDA, par des institutions (l'Education Nationale, la PJJ, l'ASE, les PAEJ, l'hôpital en particulier les services d'urgence...) et par des médecins généralistes. Les grandes thématiques de demande sont : les troubles des conduites alimentaires, l'obésité, les troubles somatoformes, les troubles du sommeil, la puberté, l'accrochage à des substances toxiques (tabac, alcool)... L'évaluation de la situation peut nécessiter 2 ou 3 rencontres et être suivie d'une prise en charge de courte durée (quelques semaines), parfois prolongée (1 an) au sein de la MDA ou être orientée vers une institution et/ou un professionnel libéral. Dans ce dernier cas, des prestations dérogatoires versées par l'ARS, peuvent être une aide financière pour le jeune, pour des professionnels (psychologue, sophrologue...) dont les actes ne sont pas remboursés par la CPAM.

b) Participation aux réunions de débriefing des situations et de supervision. La présence du pédiatre est reconnue comme tout à fait essentielle, complémentaire à la présence du pédopsychiatre/psychologue et des travailleurs sociaux. Les MDA ne disposant pas de pédiatre, expriment un manque d'un professionnel ancré sur le corps qui fasse « contre poids » aux autres professionnels. Le croisement des regards, la diversité des personnes ressources signalée par les uns les autres lors de ces réunions est un élément de richesse extrême des MDA.

c) Intervention de type prévention – information auprès de collectivités :

Essentiellement au sein de l'éducation nationale, mais aussi PJJ, associations d'avocats... Celles-ci répondent à des demandes souvent en lien avec des situations critiques. Il s'agit le plus souvent de co-intervention avec d'autres membres de l'équipe de la MDA : éducateur, infirmière...

d) participation à l'organisation de « séminaires » de formation sur les questions des adolescents (entretien avec un adolescent, puberté/pubertaire, maladies chroniques, phobie scolaire...) à

destination d'un public très large : parents, professionnels en contact avec les adolescents.

Il est bien souvent souligné en fin d'entretien la question de la reconnaissance de l'investissement accompli, parfois peu valorisé par l'institution d'origine du pédiatre. La situation est aussi décrite comme fragile, dépendante de financements pas toujours pérennes. Le sentiment qui prévaut est que chaque MDA a son originalité, son histoire : il y a bien des MDA et certainement pas un modèle qui pourrait être dupliqué comme un copier – coller. Dans le prolongement de ces entretiens, nous avons pu interroger les équipes sur la présence d'autres spécialistes (médecin généraliste, dermatologue, gynécologue, médecin nutritionniste). Le médecin généraliste trouve toute sa place en MDA : son implication relève d'une forte motivation et d'un investissement de longue date dans ce champ de la médecine.

Pour les autres spécialités, il s'agit plus de présences ponctuelles, de l'ordre d'une demi-journée tous les 8 à 15 jours et sur demande. À noter pour quelques maisons des adolescents une proximité, voire une inclusion, des centres de planning et d'éducation familiale qui est un apport riche « dans les deux sens ».

4. Conclusion

Le pédiatre, comme spécialiste du corps, d'un corps relié à une pensée, à une famille, des amis, des institutions (scolaires en particulier), une société, a toute sa place dans une MDA au sein d'une équipe interdisciplinaire qui prend en compte toutes ces dimensions.

Son rôle est essentiel pour entendre et décrypter les difficultés et les souffrances des adolescents, qui pour un bon nombre d'entre elles vont s'exprimer par le corps : plaintes « floues », troubles du comportement alimentaire, obésité, troubles du sommeil, blessures provoquées sur son corps ou sur le corps de l'autre, corps caché ou hyper exposé...

Lui faire confiance et l'aider à traverser le « gué » de l'adolescence, pour devenir un adulte libre et accompli, telle est notre mission dans une MDA.

Références

- [1] Circulaire interministérielle 5899/SG du 28 novembre 2016
- [2] Circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/11/cir_41542.pdf
- [3] Rapport mission bien-être et santé des jeunes. Pr MR Moro et JL Brisson novembre 2016 www.education.gouv.fr/cid110122/mission-bien-etre-et-sante-des-jeunes.htm
- [4] ANMDA lettre info janvier 2016, www.anmda.fr
- [5] Paillé P., Mucchielli A. L'analyse quantitative en sciences humaines et sociales. Ed Armand Colin, Paris, 2016.

De quelle médecine les adolescents peuvent-ils avoir besoin ?

P. Jacquin*

Maison des Adolescents Robert Debré, 8 Avenue de la Porte du Pré-Saint-Gervais,
75019 Paris, France

1. Introduction

La grande majorité des adolescents va bien et 90 % d'entre eux s'estiment « plutôt » ou « très satisfait » de leur santé [1]. Doit-on en conclure que l'abord de la santé à cette période de la vie est sans objet, ou qu'il faille se limiter à ses aspects psycho-comportementaux dont on parle toujours à propos des adolescents ? La perception de cette apparente bonne santé physique à l'adolescence ne résiste pas à l'analyse dès lors que l'on regarde la situation à plus long terme. Combien d'adolescents sont engagés dans des habitudes de vie, de consommations alimentaires ou de produits, de traumatismes et de violences, de sédentarité, de sexualité à risque, etc., dont les conséquences délétères n'apparaîtront que des années voire des décennies plus tard ? En termes de santé publique, les indicateurs concernant l'adolescence sont médiocres. C'est la seule tranche d'âge dans laquelle la mortalité n'a pas diminué au cours des dernières décennies et la période de la vie où les principales causes de morbidité chronique de l'adulte, somatiques et psychiques, apparaissent [2].

De plus, si la santé n'est pas une priorité pour les adolescents, la place du corps, sa réalité anatomique, ses besoins, ses capacités et ses pulsions nouvelles sont au cœur de leurs épreuves. Les changements de la puberté et de la croissance, visibles et invisibles, vont composer l'image du corps, l'une des bases essentielles de l'identité et de l'estime de soi à l'adolescence. C'est pourquoi il est important de penser la santé des adolescents de façon globale, intégrant les dimensions sociale, psychique et somatique. La bonne santé de l'adolescent, c'est l'appropriation d'un nouveau corps et la construction d'une identité psychosociale dans des conditions qui ne compromettent pas son bien-être futur.

2. Rôle du médecin en Maison des Adolescents

Les Maisons des Adolescents (MDA) sont des dispositifs destinés à accueillir de façon souple et adaptée tous les adolescents ayant des difficultés, un besoin d'aide ou une simple question, dans des

domaines très variés : scolarité, famille, relations avec les pairs, prise de risque, mal-être, etc. Elles regroupent plusieurs professionnels différents, travailleur socio-éducatif, infirmière, psychologue, psychiatre, médecin généraliste ou pédiatre. L'accueil est pensé pour que l'adolescent se sente acteur autonome de la rencontre avec les professionnels [3]. L'objectif de la MDA n'est pas d'engager des soins mais de faire le point, autant sur les ressources que sur les difficultés éventuelles du jeune. En fonction de cette première étape, un accompagnement en interne ou une orientation en externe pourront être proposés, dans le domaine social, éducatif, ou sanitaire.

La consultation médicale peut faire partie de ces propositions, ou être demandée par l'équipe d'accueil en tant qu'élément de l'évaluation initiale. Le médecin intervenant en MDA, généraliste ou pédiatre, doit être formé à la médecine de l'adolescent. Ses missions sont schématiquement de 3 types :

- Une médecine de prévention et de conseil destinée aux adolescents

Au-delà des apparences, beaucoup d'adolescents ont des interrogations et des doutes sur eux-mêmes, leur croissance (taille et poids), la puberté, la peau (acné), le corps en général et son fonctionnement. La consultation médicale [4], avec un examen clinique, permet de rassurer l'adolescent sur sa normalité, de l'inscrire dans sa trajectoire développementale et de l'aider à se situer, par rapport à sa famille, et par rapport aux « autres », si importants à cet âge. De plus c'est l'occasion d'aborder de nombreuses questions concernant la santé et le bien-être : le sommeil, l'alimentation, le sport, la sexualité, les consommations de produits, de médicaments ou d'écrans, etc. Cette consultation est un moyen de montrer au jeune l'intérêt de prendre soin de soi. Elle peut déboucher sur des conseils, une orientation vers un autre professionnel de santé, ou sur une prescription de prévention : vaccin, contraception, certificat de non contre-indication au sport. Elle est l'occasion de rappeler l'intérêt de choisir un médecin traitant et d'informer le jeune sur les ressources du territoire sur des structures de santé dont il ou elle peut avoir besoin ultérieurement : centre de santé, centres de santé sexuelle (CPEF, CeGIDD), consultation d'addictologie, soins dentaires,...

- Un moyen d'accès aux soins somatiques et psychiques
- Les adolescents ne viennent pas à la MDA pour voir un médecin. Mais dans les entretiens d'accueil, des problèmes de santé apparaissent souvent (douleurs, fatigue, obésité ou trouble du comportement alimentaire, inquiétude sexuelle, consumma-

*Correspondance :
paul.jacquin@rdb.aphp.fr

tions d'alcool, tabac, cannabis, scarifications, etc.). La proposition de faire le point avec un médecin peut être très utile dans ces situations, la MDA offrant la possibilité de le faire en dehors du contexte parental, ce qui est précieux dans la démarche d'autonomisation de l'adolescent. Certains jeunes demandent de ne pas informer leurs parents, d'autres peuvent se trouver dans une difficulté matérielle d'accès aux soins (absence de droits sociaux ou de papiers, etc.). C'est une consultation médicale adaptée à l'adolescent [4]. Elle peut être normale et rassurante, ou conduire à la découverte d'une pathologie méconnue (scoliose, anémie, colite inflammatoire, diabète, psoriasis, etc.) nécessitant d'en informer les parents avant une orientation dans le système de soins.

Cette consultation médicale peut aussi être une médiation, par exemple lorsqu'un jeune refuse de « voir un psy ». L'abord de l'intime, par le biais de l'examen clinique et de la réassurance apportée par le médecin peut devenir un moment précieux de rencontre avec le jeune et faciliter le dialogue autour de problématiques plus profondes telles que les idées suicidaires, des antécédents d'agression ou de violence subies, des troubles du comportement alimentaire, etc. L'exemple des scarifications, évoquées par l'adolescent ou découvertes à l'examen clinique, montre l'intérêt de cet aller et retour entre les éventuels soins du corps nécessaires et le questionnement sur la souffrance psychique.

De façon générale, l'intervention du médecin en MDA n'excède qu'exceptionnellement quelques consultations. Selon les besoins, il conduit à une orientation vers le médecin traitant, ou vers des consultations plus spécialisées : gynécologie, planification familiale, nutrition, dermatologie, addictologie, endocrinologie, et bien entendu santé mentale et psychiatrie. Parfois son intervention sera requise en urgence dans des situations plus graves ou très aiguës : adressage aux urgences, demande d'hospitalisation.

- Une fonction de coordination et de réassurance pour les adultes

La participation d'un médecin, psychiatre ou « somaticien », à l'équipe donne évidemment un poids particulier à l'évaluation proposée en MDA, à commencer pour les parents. Pour eux, c'est souvent plus facile d'entendre des conseils de la part d'un méde-

cin, surtout lorsqu'il faut engager des soins de quelque nature que ce soit.

Le recul du médecin formé en médecine de l'adolescent est aussi une sécurité pour l'équipe de ne pas passer à côté d'histoire plus grave. Son rôle de conseil et de vigilance s'exerce au cours des réunions de synthèse clinique où l'on parle de situations dans lesquelles il n'interviendra pas directement.

La coordination médicale des actions de la MDA vis-à-vis des partenaires fait partie des missions du médecin en MDA. Agir pour la santé des adolescents suppose d'intervenir auprès des professionnels de première ligne (éducateurs, infirmières scolaires, médecins généralistes, etc.) par des sensibilisations, des formations voire des supervisions en matière de santé des adolescents.

3. Conclusion

Les MDA ne sont pas des établissements de soin, mais sont un élément majeur de prévention en santé pour les adolescents et de facilitation de l'accès aux soins lorsqu'ils sont nécessaires. Elles sont le lieu de pratiques innovantes répondant aux besoins spécifiques des adolescents. Ceux-ci s'expriment de façon très variable et doivent être décryptés et anticipés par des professionnels de santé formés. La médecine de l'adolescent est un outil au service de tous les adolescents, aussi bien ceux qui semblent sans symptômes ni demande, que ceux dont les difficultés sont plus manifestes.

Références

- [1] Jousset C, Cosquer M, Hassler C. Portraits d'adolescents 2015. INSERM, Paris <http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2015/03/Portraits-dadolescents-mars-2015-1.pdf>
- [2] Organisation Mondiale de la Santé. La santé pour les adolescents du monde. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/second-decade/fr/
- [3] Perret A, Blanchet C, Cosseron F et al. Ethique de l'accueil dans les maisons des adolescents. *Adolescence* 2012;2:307-14.
- [4] Stheneur C, Alvin P, Boudaille B, et al. La première consultation avec l'adolescent. *Arch Pediatr* 2009;16:1309-12.

Qui drainer ? Quand drainer ? Comment drainer ? Place de la RP, de l'écho, du TDM, de la thoracoscopie

P. Flahaut*

CHU de Rouen – Services des Urgences pédiatriques, 1 rue de Germont 76000 Rouen, France

1. Introduction

La pneumonie continue d'être la première cause de décès chez les enfants de moins de 5 ans à l'échelle mondiale. Même si la mise en œuvre d'interventions sûres, efficaces et abordables a permis de faire régresser la mortalité due à cette maladie de 4 millions en 1981 à légèrement plus d'un million en 2013, la pneumonie reste responsable de près d'un décès d'enfant sur cinq dans le monde [1,2].

Même si la plupart des pneumopathies bactériennes se résorbent grâce au traitement de l'infection sous-jacente, certains cas sont compliqués par l'apparition d'un empyème défini comme un épanchement intrapleural de pus. Selon les études, l'incidence des empyèmes chez l'enfant est estimée entre 0,6 et 6/100 000 [3].

Les principaux germes rencontrés sont le *Streptococcus pneumoniae*, le *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque du groupe A) et le *Staphylococcus aureus* [3].

Cependant, la généralisation de la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué à 13 valences (Prévenar 13) a permis de réduire l'incidence globale des pneumonies et des pleurésies à pneumocoque [4].

La prise en charge des pleuro pneumopathies aux urgences pédiatriques est controversée. En complément des antibiotiques, des interventions de drainage de l'espace pleural s'imposent souvent pour accélérer la résolution d'une pneumopathie compliquée.

Le but de notre article est de présenter les différentes stratégies de drainage de l'espace pleural et leurs indications chez les enfants présentant des pleuro pneumopathies aux urgences pédiatriques.

2. Physiopathologie – Épanchement parapneumonique et empyème

L'évolution physiopathologique de l'empyème se fait en trois phases. Le stade initial se caractérise par la présence d'un épanchement liquidien exsudatif (phase 1) puis la phase fibrino-purulente apparaît avec la formation de fausses membranes et de poches cloisonnées (phase 2). Enfin, la phase fibreuse (phase 3) correspond à la production de fibroblastes depuis la plèvre viscérale et pariétale rendant le liquide épais (empyème) [5].

Si cette classification est importante pour comprendre la physiopathologie de la maladie, elle n'a en pratique que peu d'intérêts pour la prise en charge étant donné qu'il n'existe pas de corrélation entre les différentes phases et les stratégies thérapeutiques.

3. Qui et quand drainer ?

La littérature cite plusieurs critères pour poser l'indication du drainage dans la prise en charge des pleuro pneumopathies parmi lesquels la taille de l'épanchement, les symptômes et la présence de cloisons. La classification de la taille des épanchements en petit, modéré et grand est arbitraire et repose principalement sur des données basées sur des radiographies de thorax chez des patients adultes, les grands épanchements occupant plus de la moitié du thorax. Une étude publiée en 2010 suggère que les épanchements de tailles petites et modérées peuvent être pris en charge sans drainage et sans conséquences en termes de durée du séjour et de complications. Ainsi, le critère de la taille pris isolément ne suffit pas pour poser l'indication du drainage [6].

La présence de symptômes tels qu'une tachypnée importante, des signes de détresse respiratoire et l'hypoxie sont des éléments décisifs importants pour guider le clinicien dans sa décision et se retrouvent le plus souvent en cas d'épanchement abondant avec déviation médiastinale [6].

Enfin, la présence de cloisons découvertes à l'imagerie nécessite le plus souvent une intervention en plus de l'antibiothérapie.

*Correspondance :
philippe.flahaut@chu-rouen.fr

4. L'apport de l'imagerie dans l'indication du drainage

Dans la pratique courante, la radiographie du thorax de face permet le diagnostic des épanchements minimes et de moyennes abondances. Cependant, en cas d'hémithorax complètement opaque, il peut être difficile de faire la part entre la consolidation pulmonaire et l'épanchement. La présence d'une déviation médiastinale associée à un élargissement des espaces intercostaux sont des signes d'épanchement abondant souvent associés à des signes cliniques de détresse respiratoire et posent l'indication du drainage [6].

L'échographie thoracique est l'examen de deuxième intention après la radiographie standard. Elle permet donc de confirmer la présence d'un épanchement pleural présumé à la radiographie de thorax. De plus, elle permet de préciser l'épaisseur maximale de l'épanchement, son échostructure, la présence de cloisons et l'aspect de la consolidation parachymenteuse. Elle joue un rôle très important dans la prise en charge thérapeutique, pouvant préciser le siège des ponctions itératives mais aussi le site d'insertion d'un drain thoracique. En comparaison au scanner thoracique, l'échographie a l'avantage d'être un examen peu coûteux sans exposition aux rayonnements [7].

Le scanner thoracique n'est pas plus performant que l'échographie pour préciser la nature de l'épanchement et ne modifie pas la prise en charge dans la majorité des cas. Il devrait être réservé aux situations les plus compliquées telles que le diagnostic des abcès pulmonaires, l'échec de ponctions itératives ou de drainage par drain thoracique et avant toute indication chirurgicale [8].

5. Comment drainer ?

La prise en charge de l'empyème est controversée. En plus des antibiotiques, le drainage de l'espace pleural s'impose pour accélérer la guérison. Diverses interventions sont utilisées pour prendre en charge l'empyème, à savoir les ponctions itératives, l'insertion d'un drain thoracique accompagnée ou non de fibrinolytiques et la chirurgie thoracique vidéo assistée (VATS) [9]. Les auteurs ne montrent pas de différences significatives entre les ponctions itératives et la mise en place d'un drain thoracique en termes de durée de fièvre et de durée d'hospitalisation. Cependant, la mise en place d'un drain thoracique peut être indiquée en cas d'échec de drainage lors d'une première ponction, et chez les nourrissons et les jeunes enfants ne tolérant pas la sédation locale pour les ponctions itératives [10].

L'utilisation d'un drain de petite taille instillant des fibrinolytiques diminuerait les douleurs et apporterait de meilleurs résultats en terme de durée d'hospitalisation chez les patients présentant des épanchements cloisonnés ou au stade d'empyème. Dans

la plupart des études, il est recommandé d'utiliser l'urokinase comme fibrinolytique.

Enfin, la chirurgie thoracique vidéo assistée (VATS) est préconisée uniquement après échec d'une antibiothérapie, d'un drainage par drain thoracique associé aux fibrinolytiques [10].

6. Conclusion

Les antibiotiques demeurent indispensables dans la prise en charge médicale des pleuro pneumopathies de l'enfant. Cependant des interventions de drainage de l'espace pleural s'imposent souvent pour accélérer la guérison. L'indication du drainage repose sur des critères à la fois cliniques et radiologiques. Le type de drainage doit dépendre de l'âge de l'enfant, du succès des ponctions itératives et de l'évolution clinique du patient sous traitement optimal avant d'envisager une prise en charge chirurgicale.

Références

- [1] Levels and Trends in Child Mortality, Report 2014. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. UNICEF, WHO, The World Bank, United Nations Population Division. New York, 2014.
- [2] Global Health Observatory. Proportions of child deaths by cause. (http://www.who.int/gho/child_health/en/index.html), WHO, Geneva Accessed on 24 July 2014.
- [3] Gillet Y. Antibiothérapie des pleuropneumopathies de l'enfant : évolution ou révolution. Lettre de l'infectiologue 2016;6:224-32.
- [4] Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. Clin Infect Dis 2014;58:918-24.
- [5] Reynolds JH. Pneumonia in the immuno-competent patient. Br J Radiol 2010;83:998-1009.
- [6] Islam S, Calkins CM, Goldin AB, et al. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. J Pediatr Surg. 2012;47:2101-10.
- [7] Durand C, Nuges F, Bessaguet S, et al. Pleuropneumopathies de l'enfant : les réponses que doit fournir l'échographie. Journal de Radiologie 2005;86:1562.
- [8] Kurian J, Levin TL, Han BK, et al. Comparison of ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children. AJR Am J Roentgenol 2009;193:1648-54.
- [9] Chibuk TK, Cohen E, Robinson JL, et al. La pneumonie pédiatrique complexe : le diagnostic et la prise en charge de l'empyème. Paediatr Child Health 2011;16:428-29.
- [10] Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. Thorax 2005;60:i1-i21.

Prise en charge post-urgences, à l'exclusion de l'antibiothérapie et du drainage pleural ? Quel suivi proposer ?

C. Thumerelle*

Unité de pneumologie et allergologie pédiatriques, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, 2, avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex, France

1. Introduction

Les pneumopathies sont un motif fréquent de consultation aux urgences pédiatriques. Parmi elles, environ la moitié est associée à un épanchement pleural le plus souvent réactionnel et seule une minorité d'entre elles évoluent vers une pleurésie compliquée. Nous n'aborderons la prise en charge que de ces pleuro-pneumopathies infectieuses compliquées, comprenant les empyèmes et les épanchements de grande abondance. Ces tableaux justifient tous d'une hospitalisation [1]. L'antibiothérapie constitue la pierre angulaire du traitement, le drainage pleural est discuté au cas par cas. Ces prises en charge font l'objet de textes séparés.

Nous aborderons les autres problématiques de ces enfants en hospitalisation, notamment la gestion de la fièvre, la douleur, l'hydratation, l'oxygénothérapie, le devenir à moyen et long terme et les indications d'explorations étiologiques à distance.

2. Gestion de la fièvre et de la douleur

La fièvre est constante. La prescription de paracétamol est justifiée, à la fois pour la fièvre et la douleur, le plus souvent par voie parentérale et systématique toutes les 4 à 6 heures. La plèvre est très riche en nocicepteurs, responsables d'une douleur thoracique dans les pleurésies, souvent associée à une attitude scoliotique antalgique. Des douleurs abdominales ou des céphalées sont également fréquentes. La douleur pleurale augmente à l'inspiration et à la toux, aggravant l'hypoventilation. La gestion de la douleur est donc indispensable à la fois pour le bien être de l'enfant mais aussi pour améliorer la dynamique respiratoire et favoriser les mobilisations thoraciques. Cette douleur est toujours à prendre en compte, y compris en l'absence de geste pleural. Le paracétamol seul est souvent insuffisant et l'utilisation de

morphinique permet le plus souvent de contrôler la douleur. Bien entendu, chaque geste pleural doit être accompagné de mesure analgésique et les instillations locales de fibrinolytiques peuvent être associées à un anesthésique local (bupivacaine 0,25 %) [1].

3. Hydratation et complications hydro-électrolytiques

Une hydratation par voie parentérale est souvent nécessaire, sur une anorexie totale notamment à la phase initiale. Une hyponatrémie par syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique, présente dans environ un tiers des cas [2], peut amener à une restriction hydrique. Une autre complication à rechercher est un syndrome hémolytique et urémique, plus rare mais possible au cours d'une pneumopathie à pneumocoque.

4. Oxygénothérapie et ventilation

L'oxygénothérapie par lunettes nasales est indiquée pour maintenir une SpO₂ supérieure ou égale à 92 % [1-2]. Si un support ventilatoire est nécessaire, la ventilation non invasive sera privilégiée, avec initialement une oxygénothérapie à haut débit [2]

5. La place des fibrinolytiques

Pour les patients justifiant d'un drain pleural, l'utilisation de fibrinolytiques intra-pleuraux est recommandée pour les pleuro-pneumopathies bactériennes avec cloisons en première ligne de traitement [1-3]. Ce traitement est aussi efficace que la prise en charge chirurgicale avec un moindre coût [1-2]. Ces données sont confirmées par une étude récente prospective et multicentrique menée en Espagne sur 103 patients comparant la thoracoscopie au drainage avec instillation d'urokinase dans des pleuro-pneumopathies avec cloisons [4]. Dans les pleuro-pneumopathies sans cloisons objectivées en échographie, le recours aux fibrinolytiques peut également être proposé si le volume de drainage est très inférieur à celui attendu [2]. La molécule pour laquelle nous disposons le plus de données en pédiatrie est l'urokinase.

*Correspondance :
caroline.thumerelle@chru-lille.fr

Les doses recommandées sont de 10 000 UI diluées dans 10 ml de sérum physiologique pour les enfants de moins de 1 an et de 40 000 UI dans 40 ml pour les plus de 1 an [1-2]. Après instillation, le drain est clampé pendant 4 heures et le traitement est poursuivi 2 fois par jour pendant 3 jours [1-2].

6. Place de la corticothérapie générale et de la kinésithérapie respiratoire

La corticothérapie générale a une efficacité démontrée dans les pneumopathies sévères de l'adulte [5]. Aucune donnée chez l'enfant ne permet actuellement de recommander son utilisation dans les pleuro-pneumopathies compliquées [2]. Il n'y a aucune indication à la kinésithérapie respiratoire à la phase aiguë des pleuro-pneumopathies [1-2].

7. Devenir à moyen et long terme

La durée d'hospitalisation moyenne des pleuro-pneumopathies compliquées varie de 9 à 17 jours [6,7], reflétant la gravité de l'infection. Cependant le pronostic à long terme est bon chez l'enfant initialement sain. Il est recommandé de revoir les enfants 4 à 6 semaines après la sortie [1]. Une discrète diminution du murmure vésiculaire, liée à l'épaississement pleural, peut persister quelques semaines [1,8]. La radiographie de thorax est toujours anormale au moment de la sortie, puis devient proche de la normale à 3-6 mois d'évolution dans la majorité des cas. Dans une série de 82 enfants revus à 1, 6 et 12 mois après pleuro-pneumopathie compliquée, la radiographie de thorax à 1 mois montrait la persistance d'un épanchement pleural chez 27 %, des pneumatocèles chez 4 % et un abcès pleural chez 2 % [8]. L'ensemble de ces anomalies disparaissaient au contrôle de 6 mois. Entre 6 mois et un an de suivi, un épaississement pleural discret était fréquent sur les radiographies (85 %), sans expression clinique ni spirométrique [8]. L'évolution ne semble pas différente selon le mode de prise en charge (drainage ou non, médical ou chirurgical) [8-9].

La survenue d'une pleuro-pneumopathie compliquée survient le plus souvent chez des enfants sains, la recherche d'un déficit immunitaire n'est indiquée qu'en cas d'évolution inhabituelle ou de contexte d'infections récurrentes [1].

8. Conclusion

Les pleuro-pneumopathies compliquées sont des infections graves avec une prise en charge complexe à la phase aiguë. L'évolution à long terme est le plus souvent favorable avec une guérison sans séquelles. Le discret épaississement pleural résiduel radiologique constitue une cicatrice de l'infection sans pertinence clinique ou spirométrique.

Références

- [1] Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60:i1-21.
- [2] Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, et al. Community acquired pneumonia in children: Treatment of complicated cases and risk patients. Consensus statement by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) and the Spanish Society of Paediatric Chest Diseases (SENP). *An Pediatr (Barc)* 2015;83:217.e1-11.
- [3] Islam S, Calkins CM, Goldin AB, et al. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg* 2012;47:2101-10.
- [4] Marhuenda C, Barceló C, Fuentes I, et al. Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial. *Pediatrics* 2014;134:e1301-7.
- [5] Chen Y, Li K, Pu H, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;16:CD007720.
- [6] Segerer FJ, Seeger K, Maier A, et al. Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema-A German nationwide surveillance study. *Pediatr Pulmonol*. 2016. doi: 10.1002/ppul.23562. [Epub ahead of print]
- [7] Langley JM, Kellner JD, Solomon N, et al. Empyema associated with community-acquired pneumonia: a Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis* 2008;8:129.
- [8] Cohen E, Mahant S, Dell SD, et al. The long-term outcomes of pediatric pleural empyema: a prospective study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:999-1004.
- [9] Barnes NP, Hull J, Thomson AH. Medical management of parapneumonic pleural disease. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:127-34.

Rein de l'enfant et chimiothérapie

F. Nobili*

PH CHU de Besançon, 3 Bd A Fleming 25030 Besançon cedex, France

Le nombre croissant d'enfants survivants à la prise en charge de pathologies oncologiques nous confronte aujourd'hui de plus en plus à l'évaluation des conséquences néphrologiques de ces pathologies, et des effets secondaires des traitements mis en œuvre. Le capital de fonction rénale étant épuisable, il convient rapidement non seulement de tout mettre en œuvre pour éviter son délitement pendant la phase de traitement mais également de mettre en place des règles ultérieures de surveillance et d'évaluation tout au long de la vie.

Certaines pathologies impliquent directement les reins, néphroblastomes, nécessité de néphrectomie, et amèneront à surveiller un état de réduction néphronique proportionnel à l'amputation. Le deuxième volet de cette néphrotoxicité implique l'ensemble des traitements potentiellement néphrotoxiques, soit lors du traitement de la pathologie elle-même (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, transplantation), soit lors du traitement des complications de la prise en charge oncologique (antibiothérapie néphrotoxique, prise en charge d'un choc septique avec insuffisance rénale aigue...). L'atteinte peut tout aussi bien être glomérulaire que tubulaire, et dépendra bien évidemment de l'état néphrologique avant traitement qui devra impérativement être évalué.

Cette prise en charge doit donc débuter dès le début de la maladie, et l'amélioration des protocoles doit conduire à la réduction des conséquences sans pour autant modifier les chances de guérison. Mais il doit se poursuivre par une politique de prévention de la réduction néphronique, que l'on pourrait résumer à une évaluation de la « bonne santé rénale ». Elle a pour but de repérer au sein d'une population l'ensemble des individus qui présentent non seulement des facteurs de risque de développer une pathologie rénale, mais aussi ceux qui commencent à présenter des signes évocateurs de modification de ce fonctionnement

(tubulaire ou glomérulaire), et qui devront alors bénéficier d'un traitement de ces altérations. Cette surveillance au quotidien reste simple, avant même toute mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou toute surveillance biologique, une mesure simple de la tension artérielle, une évaluation des anomalies du sédiment urinaire par la bandelette urinaire (Protéinurie), et une évaluation clinique à la recherche d'un éventuel trouble de concentration urinaire, associé à la surveillance plus classique du poids et de la taille permet rapidement de mettre le doigt sur les patients qui nécessiteront secondairement un bilan plus poussé de leur fonction rénale et risqueront peut-être d'évoluer vers une maladie rénale chronique.

Quelques règles préventives peuvent être proposées, adaptation des posologies des chimiothérapies au niveau de fonction rénale, éviction des médicaments néphrotoxiques et surtout utilisation des outils de pharmacologie pour rester dans les zones thérapeutiques, et bien sûr évaluation des paramètres de fonctionnement rénal avant, pendant et après chaque cure de chimiothérapie. Une fois le traitement terminé, la phase de prévention ultérieure devra limiter les facteurs environnementaux de progression de la maladie rénale (tabagisme, surpoids, consommation excessive de sel), et dépister les facteurs de risque qui peuvent l'être (diabète, infections urinaires...). Bien sûr on maintiendra autant que faire se peut la mise en place de règles de vie adaptées.

Tel est maintenant le challenge, pour que les succès de la prise en charge oncologique ne soit pas trop rapidement sanctionnée par le développement d'autres pathologies chroniques, même si dans certains cas elles paraissent inévitables, tout du moins bénéficieront-elles alors d'une prise en charge adaptée optimale qui permettra peut-être, en attendant mieux, de ralentir leur évolution vers la maladie rénale terminale.

*Correspondance :
fnobili@chu-besancon.fr

Toxicité des AINS et des IPP

T. Ulinski*

Service de néphrologie et dialyse pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, France

1. Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent un traitement de choix efficace dans de nombreuses pathologies inflammatoires aiguës ou chroniques, en particulier rhumatismales. L'ibuprofène est un antipyrétique de plus en plus employé en première intention chez l'enfant, probablement en raison d'une efficacité supérieure à celle du paracétamol. La connaissance de la toxicité du paracétamol en cas de surdosage accidentel ou volontaire a pu influencer les habitudes de consommation de la population. Les habitudes de prescription parmi les médecins prenant en charge des enfants fébriles ont été modifiées par les cas de syndrome de Reye rapportés après prise d'acide acétylsalicylique. Malgré le fait que cette pathologie reste très rare et semble plutôt associée avec la varicelle et la grippe, sa gravité a eu comme conséquence une diminution globale de prescription d'acide acétylsalicylique chez les enfants fébriles. Les AINS ont partiellement remplacé l'acide acétylsalicylique dans le traitement antipyrétique. Cette attitude a été validée par plusieurs études qui concluaient à l'excellente tolérance des AINS chez l'enfant. Ainsi N. Moore dans une mise au point sur la sécurité de l'ibuprofène à dose antalgique – antipyrétique concluait que « compte-tenu de la sécurité en cas de surdosage, la plus large diffusion du produit pourrait, s'il se substituait à l'aspirine ou au paracétamol diminuer le risque global pour la population » et il préconisait la mise à disposition en vente libre. Il faut noter que des doses antalgiques ou antipyrétiques de l'acide acétylsalicylique diminuent moins que les AINS la synthèse de prostaglandines rénales ; le paracétamol n'agit pas sur l'activité de la COX-1 et -2 et n'a pas de retentissement sur la fonction rénale ni sur l'inflammation. Dans une situation d'hypovolémie l'utilisation de paracétamol doit donc être favorisée, et l'utilisation des AINS doit être extrêmement prudente voire totalement exclue.

2. Mécanismes de la toxicité rénale

2.1. Vasomotricité

Toutes les situations d'hypovolémie, d'hypotension artérielle, ou d'insuffisance rénale chronique préexistante induisent une activation du système rénine angiotensine nécessaire à l'augmentation de la pression de perfusion et au maintien d'une filtration glomérulaire suffisante. Cette situation nécessite une synthèse locale (glomérulaire et interstitielle) suffisante de prostaglandines vasodilatatrices (PGE₂, PGI₂, PGD₂) afin d'antagoniser l'activité de l'angiotensine II sur le tonus vasculaire des artérioles afférentes et des capillaires glomérulaires. Le tonus des capillaires glomérulaires est contrôlé par les cellules mésangiales qui sont au contact direct des capillaires glomérulaires et qui contiennent des éléments contractiles capables de modifier indirectement le tonus des capillaires glomérulaires à la suite d'une stimulation par angiotensine II. L'angiotensine II a également une action vasoconstrictrice puissante sur les vaisseaux afférents, et augmente le tonus vasculaire au niveau des capillaires glomérulaires par une activation des cellules mésangiales. En cas de stimulation du SRA, des taux plasmatiques élevés de prostaglandines sont nécessaires pour maintenir une perfusion glomérulaire suffisante (situation de dépendance aux prostaglandines) [1]. La prise d'AINS peut alors provoquer un épisode d'insuffisance rénale aiguë (IRA). En cas de normovolémie sans stimulation du SRA un effet vasomoteur délétère des AINS est très peu probable.

2.2. Néphrite tubulointerstitielle immunoallergique

La néphrite tubulointerstitielle aiguë (NTIA) – une pathologie immuno-allergique bien connue – peut également être responsable d'IRA liée aux AINS [2]. Elle est plus fréquente chez les adultes que chez les enfants. Elle peut survenir même après l'utilisation des formes topiques d'AINS responsables d'un taux plasmatique suffisant pour le déclenchement d'une réaction allergique. Une hyperéosinophilie et une éosinophilurie peuvent être retrouvées ; leur absence en revanche n'élimine pas le diagnostic d'une NTIA.

Des NIA due aux inhibiteurs de pompe à protons (IPP) ne sont pas rares et il faut considérer qu'elles sont sous-diagnostiquées car la clinique est souvent frustrée avec diurèse conservée et protéinurie faible. La guérison (probablement souvent incomplète) est fréquente mais il faut craindre des séquelles à long terme. On devrait donc éviter leur sur-consommation et introduire une surveillance rénale « à minima » pour des patients qui en ont

*Correspondance :
tim.ulinski@aphp.fr

besoin (créatinine plasmatique et protéinurie/hématurie à la bandelette urinaire à 7 jours et 30 jours après introduction du traitement). Ne pas arrêter rapidement un médicament responsable de NTIA diminue le pronostic rénal à long terme.

La NTIA peut nécessiter une corticothérapie. Le pronostic de la NTIA à long terme est excellent, mais le délai de normalisation de la fonction rénale est habituellement plus prolongé que dans les IRA secondaires à un mécanisme vasomoteur.

Références

- [1] Ulinski T, Guignonis V, Dunan O et al. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European journal of pediatrics* 2004;163:148-50.
- [2] Ulinski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E et al. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1051-7.

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

Les syndromes auto-inflammatoires : conduite à tenir, prise en charge clinique

A. Carbasse*, G. Sarrabay, S. Geogin-Lavialle

Unité de Pédiatrie Générale, Infectiologie et Immunologie clinique ; Centre de compétence des Maladies auto-inflammatoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, France

1. Introduction

De nombreuses définitions des syndromes auto-inflammatoires ont été proposées. Initialement, on opposait les maladies dites « auto-immunes », médiées par l'immunité adaptative avec synthèse d'auto-anticorps aux maladies dites « auto-inflammatoires » (MAI) associées à une atteinte de l'immunité innée, sans auto-anticorps. Actuellement, avec les découvertes récentes, notamment sur les interféronopathies cette limite semble plus floue. Nous retiendrons la définition proposée par la société internationale des maladies auto-inflammatoires systémiques (ISSAID en anglais): les syndromes auto-inflammatoires regroupent un ensemble de maladies avec anomalie de l'immunité innée, dont l'origine peut être génétique mais dans grand nombre de cas non connue encore actuellement.

Les avancées récentes ont permis une meilleure compréhension physiopathologique de ces maladies avec des thérapeutiques actuellement souvent efficaces, et la découverte de nouvelles MAI. Il est important de se rappeler que ces syndromes auto-inflammatoires sont rares, exception faite de la Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) dans certaines populations.

À l'heure actuelle, de grands progrès en matière de génétique permettent de poser assez souvent un diagnostic de MAI. L'ISSAID propose une liste mise à jour régulièrement de toutes les MAI d'origine génétique (http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/Classification_AID/page1.html).

2. Classification

On peut définir des sous-types de fièvres récurrentes (classification issue du CEREMAI – *Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires*) (liste non exhaustive) :

2.1. Les MAI héréditaires

Parmi les plus anciennes et les mieux connues, on retrouve la Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) ou maladie périodique, le syndrome périodique associé aux mutations du récepteur 1A

de Tumor Necrosis Factor (TRAPS), les anomalies de la cryopyrine (CAPS), le déficit en mévalonate kinase.

D'autres maladies, décrites plus récemment, sont plus rares (liste non exhaustive) : syndrome DIRA (déficit de l'antagoniste du récepteur de l'IL 1) avec une pustulose, une ostéomyélite aseptique multifocale avec périostite ; *NLRP12* qui donne des poussées de fièvre avec de l'urticaire; syndrome PAPA (Pyogenic Arthritis Pyoderma gangrenosum, Acne) ; syndrome SAVI avec atteinte cutanée de vascularite et atteinte pulmonaire interstitielle ; syndrome DADA2 (AVC à répétition dans l'enfance, tableau de péri-artérite noueuse cutanée) ; syndrome de Blau (arthrite granulomateuse précoce, une uvéite et une éruption cutanée)...

2.2. Les MAI multifactorielles

Ostéomyélite récurrente multifocale non syndromique, syndrome de SAPHO.

2.3. Les MAI inexplicables

PFAPA syndrome, maladie de Still...

2.4. Les MAI/ auto-immune/ avec déficit immunitaire

PLAID, APLAID (Autoinflammation, Antibody deficiency, and immune dysregulation, PLCG2-associated)

2.5. Vascularites

Maladie de Kawasaki, Purpura rhumatoïde...

3. Principales MAI

Nous aborderons les principales fièvres récurrentes actuellement connues. Ce sont principalement des pathologies pédiatriques car elles commencent avant l'âge de 20 ans.

3.1. La FMF

Elle est la plus anciennement connue et la plus fréquente. On estime environ 10 000 personnes atteintes de FMF en France. Elle touche principalement les populations du pourtour médi-

*Correspondance :
a-carbasse@chu-montpellier.fr

terraneén, arméniennes, et les populations juives sépharades, d'où l'importance d'établir un arbre généalogique au préalable. C'est une maladie autosomique récessive (MAR) qui est associée à des mutations du gène *MEFV* (Mediterranean FeVer), la plus fréquente étant la mutation M694V au niveau de l'exon 10. Ce gène code une protéine, la pyrine qui, mutée, entraîne une hyper-sécrétion d'interleukine 1β et donc une cascade inflammatoire. Cette maladie débute précocement dans la petite enfance. On retrouve des accès fébriles de courte durée (12 à 72 heures qui sont accompagnés de douleurs abdominales, articulaires, et de sérite (péritonite, pleurésie...). Il peut y avoir une atteinte cutanée à type de pseudo-érysipèle des membres inférieurs. La gravité est due, au cours de l'évolution, au développement en absence de traitement adapté, d'une amylose inflammatoire (AA) avec risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Le diagnostic est clinique, principalement évoqué lors de l'anamnèse (origine ethnique du patient, signes cliniques, date d'évolution). L'étude spécifique de l'exon 10 est facilement proposée dans ce cas-là.

Le traitement de première intention repose sur la prise de COLCHICINE à vie, efficace dans 95 % des cas. En cas de résistance à la COLCHICINE, il peut être proposé un traitement par biothérapie type anti IL1 ou anti IL6.

3.2. Le déficit en mévalonate kinase

C'est une MAR rare. Le début est précoce, en général la première année de vie. Les accès fébriles sont en général de 7 jours, associés volontiers à des adénopathies cervicales, ce qui peut faire évoquer un PFAPA syndrome (Periodic Fever Aphthous stomatitis, Pharyngitis Adenitis). D'autres signes non spécifiques sont retrouvés : atteinte digestive souvent en premier plan : douleur abdominale, abcès anal, diarrhée, vomissement. La récurrence des accès fébriles est évocatrice. On retrouve volontiers un facteur déclenchant tel qu'un vaccin ou un stress.

L'anomalie génétique entraîne une mutation dans la voie du métabolisme du cholestérol qui, par une cascade de réaction, entraîne une stimulation de la pyrine avec hyper production d'IL 1β . Actuellement les traitements proposés sont les corticoïdes mais surtout les anti IL 1β .

3.3. Les cryopyrinopathies ou CAPS

Ce sont un continuum de trois maladies de gravité croissante, l'urticaire familiale au froid (FCAS), le syndrome de Muckle et Wells (avec une surdité de perception) et le syndrome CINCA/NOMID (chronique infantile neurologique cutané et articulaire / neonatal onset multisystemic inflammatory disease). Ces trois maladies sont liées à des mutations d'un seul et même gène, *NLRP3*. Ce sont des maladies autosomiques dominantes (MAD) entraînant des signes cutanés, articulaires, neuro-sensoriels (surdité) et neurologiques (méningite). Ces maladies sont très sensibles aux biothérapies notamment les anti IL1 pour lesquelles ils ont l'AMM.

3.4. Le syndrome TRAPS

C'est une MAD rare. Les accès fébriles débutent plus tardivement dans l'enfance. Ils sont longs de 5 à 20 jours et sont associés à des signes non spécifiques : douleurs articulaires, abdominales,

myalgies, conjonctivite... La présence d'un œdème péri-orbitaire est plus rare mais très spécifique de cette maladie.

Le traitement de première intention était jusqu'à présent les corticoïdes qui permettaient une diminution de la durée et sévérité des crises mais on peut dorénavant proposer une biothérapie type inhibiteur de l'IL 1β qui est efficace en traitement de crise ou de fond.

3.5. Le PFAPA syndrome ou syndrome de Marschall

Il est considéré comme une MAI d'étiologie encore non parfaitement élucidée. Ce syndrome est sous-diagnostiqué et souvent méconnu des médecins. La clinique est souvent très stéréotypée avec des épisodes fébriles de 3 à 5 jours en moyenne toutes les 2 à 12 semaines. Ces épisodes sont spontanément résolutifs et apparaissent à intervalle libre. L'inflammation associée est souvent importante (CRP souvent supérieure à 150 mg/l). Les signes cliniques associés sont des adénopathies cervicales souvent volumineuses et douloureuses, une pharyngite avec une recherche de Streptocoque A négative, une stomatite avec aphtes lors des épisodes. Entre ces épisodes, l'enfant est en parfait état général avec une croissance staturo-pondérale normale. Le traitement de première intention (en cas retentissement important) sont les corticoïdes en cure courte (2 mg/kg) ou une amygdalectomie qui est efficace dans 50 % des cas. L'évolution au cours du temps est la résolution spontanée dans la majeure partie des cas ; il est donc important de rassurer les parents.

4. Conduite à tenir

Pour avancer dans le diagnostic, l'anamnèse est primordiale. En effet, certains éléments de l'interrogatoire sont clefs :

- Un arbre généalogique précis avec recherche de l'origine ethnique (arméniennes, turques, juifs ashkénazes). Il est important de rechercher dans les antécédents familiaux la présence d'une consanguinité, la présence de signes cliniques similaires, d'une insuffisance rénale terminale...
- L'âge de début des symptômes, la présence ou non d'un facteur déclenchant, la rythmicité, les signes cliniques associés, la durée de la fièvre, et la sensibilité à certains traitements.
- Par définition, vérifier la présence d'une fièvre et rechercher à deux reprises un syndrome inflammatoire biologique. Un bilan hépatique et une fonction rénale peuvent contribuer à compléter les informations biologiques pour orienter le diagnostic. L'élimination d'une étiologie infectieuse en fonction des signes cliniques.
- Rechercher un diagnostic différentiel comme un déficit immunitaire : dosage pondéral des immunoglobulines A, G, M.

Selon les résultats de l'interrogatoire et de l'examen clinique, on peut rechercher une mutation génétique précise. En cas de doute, il ne faut pas hésiter à adresser le patient en consultation des centres de référence ou de compétence, l'analyse génétique pourra être réalisée à ce moment-là.

La mise en route d'un traitement notamment par de la COLCHICINE en cas de suspicion de FMF peut être proposée. Il est important de rechercher une absence de CRP et la négatation (<5UI/L) du SAA (sérum amyloïde A). Cette protéine est synthétisée lors d'une inflammation chronique et ses dépôts sont responsables d'une insuffisance rénale notamment.

En cas de discussion de traitement plus lourd, type biothérapie, il est important de prendre l'avis d'un centre de référence ou de compétence.

5. Exemple de la FMF pour le diagnostic

Suspicion clinique : origine compatible ; durée des épisodes fébriles courte avec intervalle variables ; douleurs abdominales, thoraciques ou articulaires associées ; absence d'argument pour une autre pathologie, type infectieuse notamment ; amélioration sous COLCHICINE.

Diagnostic de certitude : séquençage du gène MEFV. Seulement 70 à 85 % des patients sont homozygotes ou hétérozygotes composites.

En cas de suspicion clinique, sans confirmation génétique, possibilité de réaliser un test à la COLCHICINE.

Les critères de Tel-Hashomer pour la population adulte incluent 2 critères majeurs : fièvre et sérite, amylose AA, efficacité de la COLCHICINE) ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs (épisodes fébriles récurrents, pseudo-érysipèle, antécédents familiaux).

Les critères pédiatriques de YALCINKAYA :

- Fièvre d'une durée de 6 h à 72 h avec présence d'au moins 3 épisodes fébriles
 - Douleur abdominales d'une durée de 6 à 72 h avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux
 - Douleurs thoraciques d'une durée de 6 à 72 h avec présence d'au moins 3 épisodes douloureux
 - Arthrite d'une durée de 6 à 72 h avec présence d'au moins 3 épisodes d'arthrite
 - Histoire familiale de FMF
- Diagnostic positif de FMF si :
- Présence d'au moins 2 critères pour les populations avec une haute endémicité de FMF.
 - Dans une population mixte (d'origine non obligatoire méditerranéenne telle qu'en France), la présence de 3 critères permettra de retenir le diagnostic de FMF avec une spécificité de 95 % et une sensibilité de 77 %.

Références

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

Les syndromes auto-inflammatoires : diagnostic génétique

G. Sarrabay*

Unité médicale des maladies auto-inflammatoires, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires, CHU Arnaud de Villeneuve, 34000 Montpellier, France

Le concept de maladies auto-inflammatoires (MAI) a été introduit à la fin du xx^e siècle, grâce à la découverte du gène *MEFV* en 1997, responsable de la Fièvre méditerranéenne familiale (FMF), prototype historique des MAI [1,2]. Depuis, de nombreux gènes ont été découverts et reliés à des entités cliniques décrites parfois de longue date par les médecins pédiatres ou adultes.

Le diagnostic génétique en France a reposé jusqu'à récemment sur la méthode de Sanger, considérée comme séquençage classique et actuel gold-standard. Cette technique permet d'analyser les gènes grâce à une étape de polymérase chain reaction (PCR) ciblée sur chaque exon du gène d'intérêt.

Cette technologie est fiable et robuste mais présente un débit réduit, ce qui implique des limites au plan diagnostique. En effet, il n'est possible d'explorer que quelques gènes, souvent de manière séquentielle. Le rendement diagnostique du Sanger dans les MAI est donc d'environ 10 %, dont une majorité rend compte de diagnostics de FMF. Les autres pathologies étant bien plus rares, ce rendement chute rapidement.

Une autre limite de cette technique est le défaut de détection des anomalies du nombre de copies (CNV) (délétions ou insertions) qui peuvent représenter un mécanisme mutationnel dans certains gènes comme *CECR1* impliqué dans le déficit en adénosine déaminase de type 2 (DADA2) [3], ou *IL1RN* dans le déficit du récepteur antagoniste de l'interleukine 1 (DIRA) [4].

L'avènement des techniques de séquençage dites de nouvelle génération (NGS pour en anglais « Next Generation Sequencing »), à la fin des années 2000 a permis la découverte massive de gènes impliqués en MAI. Né des progrès de la bioinformatique et des biotechnologies, le NGS repose sur une fragmentation de l'ADN du patient, puis une ligation d'adaptateurs. Les fragments obtenus sont séquencés de manière multi parallèle, et les lectures sont ensuite retraitées par de puissants logiciels. Cette technique permet une augmentation drastique du nombre de gènes analysés. On parle d'ailleurs de « saut quantique » en termes de progrès technologique dans la discipline.

Les applications possibles permettent d'avoir une approche par panel phénotypique (majoritairement utilisés en routine), par étude de l'exome total, voire du génome total d'un individu.

Plusieurs nouveaux gènes sont publiés chaque année, et on dénombre à ce jour plus de 40 gènes impliqués en MAI.

Un bénéfice direct de l'approche NGS est la possibilité d'étudier des pathologies soumises à l'hétérogénéité génétique, c'est-à-dire avec des phénotypes similaires ayant des causes génétiques différentes. Ainsi, l'urticaire familiale au froid (FCAS) peut résulter de mutations dans 4 gènes différents (*NLRP3*, *NLRP12*, *PLCG2* et *NLR4*), d'où l'intérêt du séquençage d'un panel de gènes.

Les syndromes autoinflammatoires associées à des mutations du protéasome (en anglais « proteasome-associated auto-inflammatory syndrome » ou PRAAS) sont responsables d'auto-inflammation associée à des atteintes articulaires et de la lipodystrophie. Ils sont transmis sur un mode digénique et récessif, ce qui implique qu'un patient peut avoir deux mutations dans deux gènes différents (on compte 6 gènes codants pour des sous unités du protéasome) [5]. Ainsi, une analyse par panel permet d'inclure toutes ces sous unités et de proposer un diagnostic optimal, selon les données les plus récentes de la littérature.

L'approche par panel permet en outre d'étudier des gènes responsables de formes chevauchantes, ou de diagnostics différentiels. En effet, on observe une frontière de plus en plus poreuse entre le groupe des MAI et le groupe des maladies auto-immunes, et les interféronopathies peuvent maintenant être recherchées dans le même temps chez les patients.

Un autre apport du NGS est la possibilité de détecter les mosaïques, qui sont le reflet de la coexistence de deux populations cellulaires chez un individu, différant sur un variant de séquence apparue *de novo* au cours de l'embryogénèse. En fonction du stade d'apparition, cette mutation peut être présente dans des proportions variables selon les tissus. Ce phénomène est fréquemment rapporté dans les cryopyrinopathies (ou CAPS), et de manière surprenante peut causer des tableaux cliniques aussi sévères que le CINCA/NOMID, la forme la plus grave de CAPS [6].

Le NGS permet de détecter certains réarrangements, à la différence du Sanger, lorsqu'ils sont suffisamment importants. Bien qu'il s'agisse d'un progrès par rapport au Sanger, la spécificité reste encore faible et cette méthode ne peut être considérée comme totalement fiable à ce jour.

Un concept assez récent et né de l'avènement du NGS est le « retrophenotyping ». Cette approche consiste à réévaluer le tableau clinique avec les données préliminaires du séquençage. Il n'est pas rare qu'un patient ou une famille soit ainsi réexaminé et réinterrogé avant de pouvoir relier le génotype au phénotype.

*Correspondance :
guillaume.sarrabay@inserm.fr

Ceci met en lumière la nécessité absolue d'une bonne coopération clinico-génétique sur les dossiers des patients bénéficiant d'analyses génétique.

L'analyse NGS présente toutefois certaines limites. Les résultats peuvent être longs à obtenir, et l'investissement bioinformatique pour le laboratoire est conséquent, pouvant même être plus onéreux que les réactifs eux-mêmes.

D'autre part, la découverte de très nombreuses variations non décrites chez les patients peut conduire à des problèmes d'interprétation. En effet, une nouvelle mutation est analysée selon des critères comme la fréquence dans la population générale, les domaines protéiques touchés, la conservation de l'acide aminé substitué, l'écart physico-chimique entre deux résidus. Des données bibliographiques ne sont pas toujours disponibles, et les études fonctionnelles pour valider l'impact d'une mutation pathogène sont longues et réalisées dans le cadre de la recherche. L'interprétation ainsi est bien souvent probabiliste et l'étude familiale devient une étape fondamentale, associée au retrophenotyping, pour nourrir l'argumentaire sur l'imputabilité d'un génotype dans la pathologie. Cette dernière décennie aura permis à de nouvelles technologies de faire exploser les domaines de la recherche et du diagnostic grâce à l'identification de nombreux nouveaux gènes impliqués dans les MAI, et à l'implémentation des panels phénotypiques en

France. De plus, les études d'exome sont maintenant possibles, ouvrant de nouvelles possibilités pour des patients en errance diagnostique depuis de nombreuses années.

Références

- [1] French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31.
- [2] Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell* 1997;90:797–807.
- [3] Uettwiller F, Sarrabay G, Rodero MP, et al. ADA2 deficiency: case report of a new phenotype and novel mutation in two sisters. *RMD Open* 2016;2:e000236.
- [4] Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426–2437.
- [5] Brehm A, Liu Y, Sheikh A, et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. *J Clin Invest* 2015;125:4196–4211.
- [6] Saito M, Fujisawa A, Nishikomori R, et al. Somatic mosaicism of CIAS1 in a patient with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:3579–85.

La transition dans les maladies auto-inflammatoires

S. Georjin-Lavialle^{1,*}, V. Hentgen²

¹Service de médecine interne, Centre de référence des amyloses d'origine inflammatoire et de la fièvre méditerranéenne familiale, Hôpital Tenon, DHU 12B, INSERM U_933, Université Pierre et Marie Curie, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France

²Service de pédiatrie générale, CH Versailles, Centre de référence des maladies autoinflammatoires, 177 Rue de Versailles, 78150 Le Chesnay, France

1. Introduction

Le passage de la pédiatrie à la médecine d'adulte représente une étape importante et difficile dans la vie d'un malade atteint d'une maladie chronique ayant débuté dans l'enfance et se poursuivant à l'âge adulte. Cette période ne correspond pas seulement à un changement d'équipe médicale mais aussi aux autres bouleversements de la vie de l'adolescent : de la dépendance parentale à l'indépendance, de l'école aux choix socioprofessionnels et l'insertion dans la vie active, du statut d'enfant au projet d'être soi-même parent. Ainsi, les besoins personnels des patients évoluent au cours de toutes ces étapes induisant un besoin d'adaptation du suivi et des soins médicaux.

2. Définition

La transition désigne la période pendant laquelle le jeune patient va passer de l'équipe pédiatrique à l'équipe d'adulte pour le suivi de sa maladie chronique [1]. Cette étape implique quatre partenaires : le patient et les parents – dont les rôles respectifs vont être profondément modifiés – ainsi que le pédiatre et le médecin d'adultes. Ce passage peut être mal vécu par le patient et sa famille chez qui se mêlent un sentiment d'abandon, une crainte de ne pas être compris par la nouvelle équipe ou un doute sur la continuité du projet médical. Le pédiatre très investi par la famille se sent « dépossédé » et le médecin d'adulte craint de ne pas être à la hauteur de l'attente du patient dont il doit intégrer une histoire médicale souvent complexe. Cette période de transition, en l'absence de préparation suffisante, peut correspondre à une exacerbation des complications de la maladie et à un risque d'interruption des soins et du suivi. C'est pour ces raisons qu'une transition réussie nécessite une parfaite coordination entre les équipes médicales pédiatriques et adultes mais aussi une implication active du jeune et de sa famille.

3. Les enjeux de la transition

La transition pédiatrie-adulte exacerbe les difficultés d'une période déjà complexe liée à l'adolescence : volonté d'indépendance mais peur de l'avenir, choix d'orientation professionnelle,

bouleversements psychologiques etc. Dans cette période le jeune s'expose au risque de rupture de soins et ainsi à une aggravation de son état de santé. Ce comportement de fuite est souvent motivé par la peur de la maladie, la crainte des effets secondaires des médicaments voire la peur de mourir. Afin d'éviter un tel scénario un programme de transition spécifique augmente les chances de bonne santé et de bien-être, et de diminution de la mortalité à cette tranche d'âge (15-25 ans).

4. Les étapes de la transition (Tableau 1)

Un programme de transition comporte plusieurs étapes débutant dans l'enfance et se poursuivent au-delà de l'âge adulte : transmission aux jeunes des éléments nécessaires pour être autonome vis-à-vis de la maladie, choix du moment opportun du transfert à l'équipe adulte à proprement parler, engagement des équipes d'adultes pour mettre le jeune patient en confiance. Dans les maladies autoinflammatoires, il est crucial de guider le jeune dans sa progression vers le suivi en médecine adulte et des points doivent être abordés dès l'adolescence comme décrit dans le tableau ci-dessous.

5. Les outils de la transition réussie

Plusieurs outils sont ainsi utiles pour ce passage : des livrets papier, des pages internet dédiées disponibles facilement avec des réponses aux questions que se posent les jeunes. Actuellement la transition est coordonnée par l'équipe pédiatrique qui explique aux jeunes années après années le processus de transition et s'assure à chaque étape que le jeune a compris sa maladie, les complications éventuelles, son traitement et comment doit s'opérer son suivi. L'objectif est que le jeune devienne son propre moteur pour avancer vers les soins adultes et qu'il détienne le pouvoir d'être acteur de sa prise en charge.

6. Les stratégies

Plusieurs types de stratégies de transition existent comme résumées ci-dessous :

- Prise en charge directement par le médecin adulte : le jeune consulte une dernière fois son pédiatre puis est pris en charge directement par le médecin adulte qu'il rencontre seul.

*Correspondance :
sophie.georjin-lavialle@aphp.fr

Tableau 1
Étapes de la transition

Étapes de la transition (âges approximatifs)	Préparation (12-16/17 ans) PÉDIATRIE	Transfert (16/17-18/19 ans) TRANSITION	Engagement (18/19-24 ans) MÉDECINE ADULTE
Points à aborder par le médecin en consultation	<ul style="list-style-type: none"> – aborder la transition – savoir décrire sa maladie – connaître ses traitements – être examiné sans ses parents – savoir comment réagir en urgence – aborder les différences entre la pédiatrie et la médecine adulte – aborder les effets des substances légales et illégales sur sa maladie – aborder les aspects sexuels et contraceptifs – prise de contact avec les adultes 	<ul style="list-style-type: none"> – identification du médecin adulte – choix d'une stratégie de transition – rencontre avec le médecin adulte – échange entre le jeune et son pédiatre sur cette consultation – 2^e rencontre avec le médecin adulte 	<ul style="list-style-type: none"> – vérifier les connaissances du jeune sur sa maladie et son traitement – aider le jeune à acquérir son autonomie et lui montrer comment le joindre, comment trouver des réponses. – suivi régulier en médecine adulte programmé – aborder le plan de vie du jeune (études, travail, famille, activité physique) – aborder la sexualité, fécondité ainsi que les effets éventuels de la maladie et du traitement sur ces aspects – aborder la couverture sociale et les revenus – aborder la consommation de tabac, d'alcool et de substances illégales.

- Période de transition entre le pédiatre et le médecin adulte : le jeune visite le service de médecine adulte, puis rencontre une première fois le médecin adulte en présence de son pédiatre (consultation conjointe), ce qui permet de passer le témoin en quelque sorte ; puis il revoit ensuite le médecin seul.
- Orientation progressive du pédiatre au médecin adulte : le jeune visite le service de médecine adulte, s'y familiarise parfois avec l'aide d'une auxiliaire médicale qui lui explique comment prendre les rendez-vous, qui contacter et comment ; ensuite, il rencontre une première fois le médecin adulte en présence de son pédiatre (consultation conjointe) ; puis il revoit le médecin adulte une seconde fois, seul et peut revoir son pédiatre pour une dernière consultation avant d'être définitivement pris en charge chez les adultes.

La stratégie doit être élaborée entre les pédiatres et les médecins adultes de façon conjointe et idéalement protocolaire pour tous leurs patients. Les retours des jeunes qui ont fait leur transition montrent qu'ils sont sensibles à une transition bien organisée qui témoigne d'une entente entre le pédiatre et le médecin adulte ce qui les rassure sur le suivi futur [2]. Le jeune a besoin de se sentir en confiance et d'avoir un bon contact avec le médecin adulte dès sa première consultation avec lui et ce dernier doit bien connaître la pathologie présentée par le jeune qui lui connaît très bien sa maladie et avait souvent une relation forte avec son pédiatre qui le suivait depuis son enfance. Il attend du médecin adulte une prise en charge adaptée de sa maladie mais également une capacité d'écoute et d'empathie face aux bouleversements qui s'opèrent lors du passage au monde des adultes, des études, du travail, de la vie sexuelle et du détachement des parents.

7. Perspectives

En 2017, les jeunes sont presque tous connectés à internet par leur smartphone et ont besoin de communiquer par email avec leur

médecin plus que par téléphone. Ils sont également très doués pour utiliser les outils numériques prou mieux comprendre leur maladie, gérer les traitements, les crises. Un livret papier et des outils connectés développés en collaboration avec l'association de patients atteints de la fièvre méditerranéenne familiale et des autres maladies autoinflammatoires (AFFMF) sont en cours de développement et disponibles dans un avenir très proche au sein de notre filière maladies rares FAI2R pour répondre à cette attente.

8. Conclusion

Les études de pratique sur la transition ont montré une meilleure adhérence au suivi chez les adultes des enfants ayant bénéficié d'un programme de transition, très probablement du fait de la continuité de la prise en charge et du transfert du pédiatre vers son médecin adulte référent [3]. Il semble primordial de proposer un processus de transition coordonné de la pédiatrie vers la médecine adulte à tous les jeunes suivis en France pour des maladies débutant dans l'enfance. Ce processus pourrait être idéalement standardisé dans les maladies autoinflammatoires afin d'être homogène sur tout le territoire.

Références

- [1] Jensen P, Karnes J, Jones, et al. Quantitative evaluation of a pediatric rheumatology transition program. *Pediatric rheumatology* 2015;13:17.
- [2] Howland S, Fisher K. Looking through the patient lens-improving best practice for young people with juvenile idiopathic arthritis transitioning into adult care. *Springer plus* 2015;4:111.
- [3] Stringer E, Scott R, Mosher D, et al. Evaluation of a rheumatology transition clinic. *Pediatric Rheumatology* 2015;13:22.

Prise en charge des hypercholestérolémies familiales : recommandations récentes

F. Labarthe^{1,2,*}, M. Tardieu¹, A. Sabard¹, B. Lefort^{1,2}

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

²INSERM U1069, Université François-Rabelais de Tours, PRES Centre-Val de Loire Université, Tours, France

1. Introduction

L'enjeu chez l'enfant est de dépister et de traiter précocement les dyslipidémies athérogènes, c'est-à-dire principalement les hypercholestérolémies familiales monogéniques dominantes, dont la forme homozygote est exceptionnelle et très sévère (prévalence 1/1 000 000, espérance de vie < 20 ans), mais dont la forme hétérozygote est fréquente (prévalence 1/500) [1,2]. L'hypercholestérolémie familiale est affirmée sur un niveau élevé de cholestérol persistant malgré des mesures diététiques bien conduites, une hypercholestérolémie chez au moins un des 2 parents ou un antécédent de maladie cardiovasculaire précoce (H ≤ 55 ans, F ≤ 65 ans) chez au moins un parent ou grand parent, et grâce au génotypage.

2. Mesures hygiéno-diététiques

Toute hypercholestérolémie de l'enfant justifie la mise en place de mesures hygiéno-diététiques (possible dès l'âge de 3 ans) [1-4]. Il ne s'agit pas de mettre en place un régime restrictif, mais plutôt de donner des recommandations pour un bon équilibre alimentaire : limiter les aliments riches en graisse afin que les calories lipidiques ne dépassent pas 30 à 35 % de l'apport calorique total, diminuer la consommation d'acides gras saturés et favoriser la consommation d'acides gras mono- ou polyinsaturés, limiter la consommation d'aliments riches en cholestérol, favoriser la consommation de fruits et légumes. La consommation d'aliments enrichis en phytostérols (margarines, yaourts, huiles...) peut être proposée mais de manière limitée (seuil maximal non déterminé chez l'enfant). Il convient également de lutter contre les autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (sédentarité, surpoids, tabagisme...).

3. Traitements hypocholestérolémiants

Les mesures hygiéno-diététiques seules sont souvent insuffisantes et un traitement médicamenteux (Tableau 1) doit être envisagé à partir de l'âge de 8 à 10 ans si le LDL-Cholestérol (LDL-C) reste ≥ 1,90 g/L après 6 mois de régime bien conduit. Ce seuil peut être abaissé (LDL-C ≥ 1,60 g/L) en cas de facteur de risque associé (surpoids, diabète, hypothyroïdie, hypertension...) [2,4]. Un traitement plus précoce peut être envisagé si l'hypercholestérolémie et/ou les antécédents cardiovasculaires familiaux sont sévères ou s'il existe d'autres facteurs de risque associés. Les rares formes homozygotes justifient une prise en charge très précoce par une équipe spécialisée (association de plusieurs traitements hypocholestérolémiants, recours aux LDL-aphérèses).

Les statines, médicaments inhibiteurs de la synthèse endogène du cholestérol, sont le traitement de première intention et sont débutées à la plus faible posologie, en privilégiant les molécules pour lesquelles une expérience pédiatrique existe (Tableau 1). En raison du risque d'intolérance (plus faible que chez l'adulte), une surveillance clinique et biologique (transaminases, CPK) doit être effectuée avant de débuter le traitement, puis au minimum 1 à 3 mois après le début du traitement, puis de manière annuelle. Les valeurs seuils devant conduire à l'interruption du traitement sont de 3 fois la limite supérieure de la norme pour les transaminases et de 5 fois pour la CPK.

L'ézétimibe, inhibiteur spécifique de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés, peut être proposé en monothérapie en deuxième intention à partir de l'âge de 6 ans en cas de contre-indication aux statines ou de mauvaise tolérance de ces dernières. L'association statine + ézétimibe est réservée aux formes sévères et la prescription doit relever d'une équipe spécialisée.

La colestyramine, résine limitant la réabsorption intestinale des sels biliaires et stimulant l'utilisation hépatique du cholestérol pour la synthèse des acides biliaires, peut être proposée chez l'enfant, mais l'observance à long terme est souvent médiocre du fait d'une palatabilité moins bonne que les traitements précédents.

De nouveaux traitements sont en cours de développement, mais leur utilisation chez l'enfant est aujourd'hui réservée aux hypercholestérolémies sévères, notamment aux formes familiales dominantes homozygotes. Il s'agit principalement des inhibiteurs PCSK9, du mipomersen et du lomitapide [4].

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

Tableau 1
Traitements hypocholestérolémiants chez l'enfant

Médicament	Limite d'âge (AMM)	Posologie usuelle
Atorvastatine	≥ 10 ans	10-20 mg/j
Fluvastatine	≥ 9 ans	20-80 mg/j
Pravastatine	≥ 8 ans	10-20 mg/j (8-13 ans) 10-40 mg/j (>13 ans)
Rosuvastatine	≥ 6 ans	5-10 mg/j (6-9 ans) 5-20 mg/j (>9 ans)
Simvastatine	≥ 10 ans	5-40 mg/j
Ezétimibe	≥ 6 ans	10 mg/j
Colestyramine	Pas de limite d'âge	4-12 g/j

Le traitement est débuté et poursuivi à la plus faible posologie efficace.

4. Objectif thérapeutique et suivi

Toute hypercholestérolémie de l'enfant justifie une réévaluation régulière. Le bilan cardiovasculaire n'a d'intérêt que pour les formes particulièrement sévères, notamment dominantes homozygotes, ou en cas de facteurs de risques associés. En cas de nécessité d'un traitement médicamenteux, l'objectif thérapeutique idéal est d'obtenir un LDL-C \leq 1,30 g/L, mais ce seuil (parfois difficile à atteindre) peut être moins strict (\leq 1,60 g/L) chez les plus jeunes, ou si le risque cardiovasculaire est moindre (absence de maladie cardio-vasculaire sévère ou précoce chez les apparentés du 1^{er} degré, absence de facteur de risque personnel associé). Le bilan lipidique et la tolérance du traitement sont surveillés au minimum de manière annuelle.

5. Conclusion

Le caractère athérogène précoce de l'hypercholestérolémie familiale monogénique ainsi que l'efficacité et la bonne tolérance des statines à court et moyen terme sont clairement démontrés chez l'enfant et incitent à mettre en place un dépistage et une prise en charge précoces.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt pour cet article.

Références

- [1] Daniels SR. Pediatric guidelines for dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2015;9:55-510.
- [2] Girardet JP, Luc G, Rieu D, et al. Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant : recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie et de la Nouvelle société française d'athérosclérose. *Arch Pediatr* 2011;18:217-29.
- [3] Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128:5213-56.
- [4] Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:850-61.

Pourquoi raccourcir les traitements antibiotiques ?

E. Launay*

CHU Nantes, Hôpital Mère-Enfant, Service de Pédiatrie, Nantes, France, 7 quai Moncoussu, 44093 Nantes cedex 1, France

1. Introduction

La pression de sélection exercée par l'antibiothérapie est directement reliée à l'émergence de résistance [1]. La prise de conscience de l'effet néfaste de l'antibiothérapie sur l'écologie bactérienne par les médecins et les scientifiques a motivé la mise en place de campagnes d'informations nationales et internationales ayant pour but d'éviter les prescriptions inutiles d'antibiotiques notamment pour les infections virales [2]. La mise à disposition des cliniciens de guides de pratiques cliniques pour différentes infections courantes a également permis de définir des contextes où l'antibiothérapie n'est pas nécessaire même en cas d'infection potentiellement bactérienne (otite moyenne aiguë du plus de 2 ans par exemple). Mais les antibiothérapies « nécessaires » ont également des conséquences sur l'émergence de résistance. Le but de cette mise au point est donc d'exposer les éléments de la littérature justifiant la réduction des durées des traitements antibiotiques.

2. Pourquoi peut-on réduire la durée des traitements antibiotiques ?

Le but théorique d'une antibiothérapie est l'éradication bactérienne dans les situations où le système immunitaire n'est pas en capacité d'y parvenir seul [3]. En pratique l'éradication bactérienne est rarement démontrée dans les études et l'efficacité clinique est privilégiée au risque de surestimer parfois l'effet d'une antibiothérapie [4]. L'éradication bactérienne peut être en partie prédite grâce à la relation entre les critères pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD). Les critères PK/PD sont dépendants de l'antibiotique lui-même mais également des caractéristiques de l'hôte, de la bactérie et de l'infection. L'interaction entre les paramètres PK/PD permet ainsi de définir des antibiotiques concentration-dépendants (où le rapport concentration max/CMI après chaque dose prédit l'efficacité) et des antibiotiques temps-dépendants (où le pourcentage de temps où la concentration antibiotique est supérieure à la CMI

entre 2 doses prédit l'efficacité) [5]. Ces modèles PK/PD ne définissent pas le nombre de doses nécessaires pour l'éradication des bactéries lors d'une infection mais la connaissance des éléments influençant la rapidité d'éradication bactérienne permet d'appréhender les conditions nécessaires à la réduction de la durée des traitements. Un traitement court sera ainsi difficilement envisageable pour une infection due à des bactéries en phase stationnaire (endocardite, biofilm), due à des bactéries se multipliant très lentement (tuberculose) et/ou lorsque le site de l'infection est peu accessible au système immunitaire ou lorsque celui-ci est défaillant. À l'inverse un traitement court pourra être étudié pour des infections dues à des bactéries sensibles, en phase de croissance rapide, survenant dans des sites facilement accessibles aux antibiotiques chez des patients immunocompétents. Des auteurs ont proposé un modèle mathématique complexe prenant en compte différents scénarios de pharmacodynamie pour justifier le raccourcissement des durées antibiotiques et leur adaptation à l'hôte concerné par l'infection, mais ce modèle est peu applicable en pratique clinique [6].

3. Pourquoi doit-on réduire la durée des antibiotiques ?

En l'absence de vérification en routine de l'éradication bactérienne, la durée de l'antibiothérapie repose fréquemment sur des données empiriques et des habitudes avec un niveau de preuve peu élevé [7]. La durée de traitement antibiotique s'est également parfois allongée au fil des années sans substrat scientifique. Un rapport de 1943 sur l'utilisation de la pénicilline chez 500 patients atteints d'infections diverses faisait état de la guérison de la « majorité » des 76 patients atteints de pneumonie pneumococcique après un traitement cumulé de pénicilline de 100 000 Unités sur 3 jours [8]. Ces durées de traitements se sont depuis allongées à minimum 5 jours, après 3 jours d'apyrexie et avec un état clinique stable en 2007 pour l'IDSA ou à 10 jours pour les recommandations AFSSAPS de 2005. Dans une étude de cohorte publiée en 2002 dans BMJ, Nasrin et coll ont montré une augmentation de risque de résistance de 4 % pour chaque jour de bêta-lactamines prises dans les 6 mois précédents. Il a également été montré qu'un traitement de plus de 5 jours par une bêta-lactamine augmentait le risque de portage d'un pneumocoque résistant chez l'enfant avec un

*Correspondance :
elise.launay@chu-nantes.fr

odds ratio (OR) à 3,5 [IC95 % 1,3-9,8]. Dans une revue systématique, Costelloe et coll. montrait que le risque de retrouver des bactéries résistantes chez des patients ayant reçu une antibiothérapie pour une infection respiratoire dans les 2 mois était supérieure à ceux n'ayant pas reçu d'antibiotique avec un OR à 2,4 et que ce risque persistait à 12 mois avec un OR toujours à 2,4. Une des études incluses dans cette méta-analyse montrait un moindre taux de résistance après un traitement court avec une forte dose d'amoxicilline versus un traitement plus long à doses « standards ». Enfin, les études évaluant la relation entre durée et risque de résistance dans cette méta-analyse montrait une augmentation du risque avec la durée de traitement ou la répétition des traitements (oR aux alentours de 3,5 pour 3 ou plus traitements d'amoxicilline ou de cotrimoxazole versus moins de 3, augmentation de l'OR de 1 % pour chaque dose de 200 mg cotrimoxazole).

Outre la sélection de résistance, la fréquence des effets secondaires individuels et notamment digestifs augmentent également avec la durée de l'antibiothérapie. Les effets sur le microbiote, dont les perturbations (notamment du nouveau-né) sont de plus en plus associées dans la littérature à des pathologies à long terme (allergie, obésité...), augmentent également avec la durée du traitement. Une étude récente publiée dans *JAMA pediatrics* a mis en évidence une association entre le taux d'exposition aux antibiotiques (nombre de jours d'antibiotiques reçus/nombre de jours d'hospitalisation) et la morbidité/mortalité chez les nouveau-nés prématurés de moins de 1 500 g sans sepsis prouvés ni entérocolite [9]. Une étude publiée en 2012 a mis en évidence une observance médiocre (seulement 44 % de prescription complètement suivies) dans une population d'adultes pour lesquels une antibiothérapie avait été prescrite pour des symptômes respiratoires. Le risque de mauvaise observance augmentait pour les traitement long avec un OR à 0,57 pour les traitements, de 1,8 pour les traitements de 6-7 jours, et de 3,6 pour les traitements de plus de 10 jours (versus moins de 5 jours) [10].

4. Conclusion

Lorsque l'antibiothérapie est nécessaire, sa durée doit être réduite à la durée la plus courte possible pour permettre une éradication bactérienne tout en minimisant la pression de sélection de résistance et le risque d'effets secondaires.

Références

- [1] Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1152-6.
- [2] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Plan Antibiotiques. Moins prescrire d'antibiotiques c'est préserver leur efficacité. n.d. <http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr>.
- [3] Song J-H. Introduction: the goals of antimicrobial therapy. *Int J Infect Dis* 2003;7:51-4.
- [4] Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, Shurin PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the "Pollyanna phenomenon." *J Pediatr* 1992;120:72-7.
- [5] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10; quiz 11-2.
- [6] Geli P, Laxminarayan R, Dunne M, Smith DL. "One-Size-Fits-All"? Optimizing Treatment Duration for Bacterial Infections. *PLoS ONE* 2012;7:e29838.
- [7] McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *The Lancet Infectious Diseases* 2016;16:e139-52.
- [8] Keefer CS. PENICILLIN IN THE TREATMENT OF INFECTIONS: A REPORT OF 500 CASES. *Journal of the American Medical Association* 1943;122:1217.
- [9] Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatrics* 2016;170:1181.
- [10] Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, et al. Antibiotics for acute cough: an international observational study of patient adherence in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62:e429-37.

Le dépistage néonatal des maladies métaboliques : où en est-on en 2017 ?

F. Feillet*, A. Wiedemann

Service de Médecine Infantile, Hôpital d'Enfants CHU Brabois, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

1. Introduction

Le dépistage néonatal représente l'un des plus grands succès de la médecine, tant au point de vue individuel pour les patients dépistés, qu'au niveau de la santé publique. Le dépistage a débuté dans les années 70 en France avec le dépistage de la phénylcétonurie, puis de 4 autres maladies, à savoir l'hypothyroïdie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose et la mucoviscidose (2002). Depuis plus de 20 ans, la spectrométrie de masse en tandem (tandem MS) permet de diagnostiquer de nombreuses maladies métaboliques dans de nombreux pays [1]. Le panel des maladies dépistées varie d'un pays à l'autre, certains pays optant pour le dépistage du plus grand nombre de maladies alors que d'autres ne dépistent que quelques maladies ciblées en fonction de critères très stricts [1]. À titre d'exemple, l'Autriche dépiste 29 maladies alors que la Suisse ne dépiste, avec la même technique que 5 maladies. Les Anglais qui ne dépistaient que la phénylcétonurie, le déficit en déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCADD) et le déficit en biotinidase, ont rajouté récemment à leur panel 5 nouvelles maladies métaboliques (Leucinose, homocystinurie, acidurie isovalérique (IVA), acidurie glutarique de type I (AG I) et déficit en 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne longue (LCHADD). En France, l'extension du dépistage néonatal aux maladies métaboliques (en plus de la phénylcétonurie) est maintenant discutée depuis de nombreuses années. Un rapport de la haute autorité de santé (HAS), publié en 2011, a recommandé que le dépistage du MCADD soit mis en place [2] ce qui n'a pas encore été fait à ce jour.

2. Quelques vignettes cliniques

Cas n° 1 : Une petite fille de 8 mois présente une mort subite, à domicile, dans les suites d'une gastroentérite banale. L'autopsie objective une stéatose hépatique et un déficit en MCAD est diagnostiqué sur le carton Guthrie stocké au niveau du laboratoire de dépistage néonatal. La maman est enceinte et accouche 4

mois plus tard. Le nouveau-né est pris en charge immédiatement selon le protocole publié en 2012 [3] ; une analyse des acylcarnitines est systématiquement réalisée chez le nouveau-né et montre un déficit en MCAD.

Cas n° 2 : Un petit garçon de 3 ans, qui présente un retard de langage, est hospitalisé pour convulsions dans un contexte non fébrile. Les examens d'imagerie cérébrale montrent une thrombophlébite cérébrale. Un bilan de thrombophilie est réalisé et objective une hyperhomocystéinémie majeure (350 $\mu\text{mol/L}$ (NI < 15 $\mu\text{mol/L}$). Le diagnostic de déficit en cystathionine béta synthase (CBS) est rapidement prouvé. Ce déficit est également trouvé chez la grande sœur âgée de 6 ans qui présentait une grande taille, une myopie majeure et un retard mental.

Cas n° 3 : une petite fille de 5 ans est hospitalisée pour vomissements et troubles de conscience survenus lors d'une infection intercurrente banale. L'interrogatoire montre qu'elle a présenté une déshydratation hypernatrémique en période néonatale, et qu'elle a déjà présenté ce type d'épisode avec acidocétose à plusieurs reprises. Ce n'est qu'à l'âge de 5 ans que les médecins pensent à une maladie métabolique et le diagnostic d'acidémie isovalérique est rapidement réalisé et pris en charge.

Cas n° 4 : un petit garçon de 5 mois est vu aux urgences de l'hôpital d'Enfants pour une rectorragie (liée à une fissure anale banale). L'interne note une augmentation du périmètre crânien et une imagerie cérébrale montre un élargissement des vallées sylviennes. L'étude des acides organiques va rapidement prouver la présence d'une AG I.

3. Commentaires sur ces quatre observations

Ces quatre observations, observées à l'hôpital d'enfants de Nancy depuis 2011, illustrent bien le retard considérable qui a été pris par notre pays dans le domaine des maladies métaboliques. Si nous avions mis en place le dépistage par tandem MS, nous aurions évité une mort subite, deux enfants avec déficit en CBS symptomatique (incluant un retard mental important), et de multiples décompensations métaboliques chez une petite fille qui n'en aurait pas fait si elle avait été dépistée. La bonne évolution du petit garçon porteur d'AG I n'est due qu'au fait que le diagnostic clinique a été fait avant que ne survienne la décompensation neurologique qui grève le pronostic de ces enfants.

*Correspondance :
f.feillet@chru-nancy.fr

4. Discussion

La France a mis en place depuis plus de 10 ans un plan maladies rares qui a été précurseur en Europe et qui est un modèle qu'un bon nombre de pays nous envie. Le dépistage néonatal faisait partie des points d'action du plan maladies rares 2005-2008 [4]. Le travail réalisé au sein de l'HAS recommandant le dépistage du déficit en MCAD a mis en lumière la nécessité de modifier la structure du dépistage néonatal en France. En effet, le système actuel qui fonctionne sur un mode associatif, réparti sur 22 associations régionales, ne peut être adapté à la mise en place d'une technologie de dépistage par tandem MS. Les difficultés générées par cette évolution expliquent probablement en grande partie le retard pris par notre pays dans ce domaine. Le cahier des charges de la nouvelle organisation du dépistage devrait paraître en 2017, et nous avons toutes les raisons d'espérer que cette évolution va enfin se mettre en place.

Le retard que nous avons pris nous fait bénéficier de l'expérience des pays qui font ce dépistage depuis de nombreuses années. Le bénéfice du dépistage de certaines maladies métaboliques (ne fait plus de doute tant sur un point de vue clinique que médico-économique [5]. Les 7 maladies dépistées en Angleterre (PCU, Leucinose, IVA, AG I, Hcy, MCAD et LCHAD) correspondent aux critères habituels du dépistage néonatal, avec en particulier le recul suffisant pour prouver le bénéfice à long terme du traitement pour les enfants dépistés.

D'autres maladies dépistables, (en particulier les maladies lysosomales) [6], ne correspondent pas aux critères habituellement retenus pour le dépistage néonatal (absence de traitement curatif, taux élevé de faux positifs (maladie de Fabry) [7], de faux négatifs ou dépistage de formes mineures qui ne s'exprimeront qu'à l'âge adulte, voire qui resteront asymptomatiques ou difficulté de définir les bonnes indications thérapeutiques (enzymothérapie ou transplantation de cellules souches : maladie de Hurler) [8].

5. Conclusion

L'évolution du dépistage néonatal en France devrait permettre d'introduire le dépistage des maladies métaboliques. Il est indis-

pensable qu'un groupe de travail puisse être rapidement mis en place pour établir le panel des maladies à dépister. Les maladies pour lesquelles un traitement efficace est disponible devraient être ciblées afin de respecter les critères de dépistage néonatal actuellement admis en France.

Références

- [1] Loeber J G, Burgard P, Cornel M C, Rigter T, Weinreich S S, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *Journal of inherited metabolic disease* 2012;35:603-11.
- [2] HAS. Recommandations pour l'extension du dépistage néonatal au déficit en MCAD. Available <http://www.rpfc.fr/espacepro/wp-content/pdf/HASo62011Depistage%20neonatalPlaquette.pdf>.
- [3] Feillet F, Ogier H, Cheillan D, Aquaviva C, Labarthe F, Baruteau J, et al. [Medium-chain acyl-CoA-dehydrogenase (MCAD) deficiency: French consensus for neonatal screening, diagnosis, and management]. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie* 2012;19:184-93.
- [4] Santé M d l. Plan maladies rares 2005-2008. 2005.
- [5] Bessey A, Chilcott J, Pandor A, Paisley S. The Cost-Effectiveness of Expanding the Nhs Newborn Bloodspot Screening Programme To Include Homocystinuria (Hcu), Maple Syrup Urine Disease (Msd), Glutaric Aciduria Type 1 (Ga1), Isovaleric Acidaemia (Iva), and Long-Chain Hydroxyacyl-Coa Dehydrogenase Deficiency (Lchad). *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2014;17:A531.
- [6] Elliott S, Buroker N, Cournoyer J J, Potier A M, Trometer J D, Elbin C, et al. Dataset and standard operating procedure for newborn screening of six lysosomal storage diseases: By tandem mass spectrometry. *Data in brief* 2016;8:915-24.
- [7] Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *American journal of human genetics* 2006;79:31-40.
- [8] Lin S P, Lin H Y, Wang T J, Chang C Y, Lin C H, Huang S F, et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet journal of rare diseases* 2013;8:147.

Devenir des enfants avec un diagnostic de mucoviscidose révélé par le dépistage néonatal national 2003-2014

A. Munck^{1,2,*}, C. Dehillotte³, D. Delmas¹, L. Lemonnier³, V. Colomb³, M. Roussey¹

¹Association française pour le dépistage et la prévention du handicap de l'enfant (AFDPHE), Paris, France

²Hopital Robert Debré Assistante publique-hôpitaux de Paris, Université Paris 7, CRCM, Paris, France

³Vaincre la mucoviscidose (VLM), Paris, France

1. Introduction

Les études longitudinales [1-5] confirment l'amélioration du pronostic respiratoire, nutritionnel et de la survie des patients suite au dépistage néonatal (DNN) associé à une prise en charge très précoce [1], d'où l'impérieuse nécessité d'une parfaite organisation entre le dépistage, la confirmation du diagnostic de mucoviscidose (M) et la prise en charge médicale dans un centre de ressource et de compétence de la mucoviscidose (CRCM) [6,7]. Précurseur, la France a organisé dès 2002 un DNN national avec un seul algorithme basé sur la trypsine immuno réactive (TIR)/recherche des mutations *CFTR* les plus fréquentes Kit CF30 Elucigene©/ TIR à 21 jours si applicable [8]. Le recueil des données régionales et leur analyse sur le plan national a permis des adaptations efficaces de l'algorithme et le suivi de chaque nouveau-né ayant une TIR élevée jusqu'à la conclusion de son statut. Récemment les bases de données de l'AFDPHE www.afdphe.org et du Registre français de la mucoviscidose (RFM) www.registredelamuco.org se sont rapprochées afin d'améliorer la qualité des données.

2. Objectif

Analyser le devenir de cohortes d'enfants : une cohorte homozygote pour la mutation F508del sans ileus méconial (IM) (C508 IM non) comparée à avec IM (C508 IM) ; et une cohorte homozygote F508del (C508) comparée à une cohorte atypique (Cystic fibrosis screened positive inconclusive diagnosis, CFSPID [9]) (Catypique).

3. Méthode

Étude transversale du RFM en 2014 pour les diagnostics portés en prénatal, DNN et IM. Le diagnostic de M /IM atypique reposait sur la valeur du test de la sueur (TS) couplée à l'analyse des mutations *CFTR* www.cftr2.org (Août 2016). Âge au diagnostic, insuffisance pancréatique exocrine (IPE), comorbidités, anthropométrie, volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) en % de la valeur prédite, *Staphylococcus aureus* (SA) et *Pseudomonas aeruginosa* (PA) et traitement ont été recueillis.

4. Résultats

1858 patients étaient dans la base de données dont 34 exclus pour un diagnostic douteux. La valeur du TS est connue à 95 %, et les deux mutations *CFTR* identifiées pour 98,6 %. Le tableau 1 résume l'analyse comparative des cohortes. L'analyse de C508 IM non (n = 656) versus C508 IM (n = 131) ne montre pas de différence pour les valeurs de TS, fréquence d'IPE, cirrhose, diabète, reflux gastro œsophagien traité, PA et SA et VEMS%. La cohorte avec IM présente significativement plus de SOD, un état nutritionnel moins bon malgré plus de support par nutrition entérale. L'analyse de Catypique (n = 126) versus C508 (n = 787), montre un délai diagnostique plus long, un TS inférieur, moins d'IPE, l'absence de cirrhose et de diabète, un état nutritionnel meilleur pour tous les indices de poids, taille et BMI, moins de PA et SA et une meilleure fonction respiratoire avec une prise en charge thérapeutique moins lourde.

*Correspondance :
anne.munck@aphp.fr

Tableau 1

Analyse d'une cohorte homozygote F508del sans ileus méconial (IM) comparée à avec IM ; une cohorte homozygote F508del comparée à une cohorte atypique. Données du Registre français de la mucoviscidose 2014 des enfants nés 2003-2014.

Cohorte, (N)	508 IM non (656)	508 IM (131)	p-value ^{1,2}	508 (787)	Atypique (126)	p-value ^{1,2}
Age au diagnostic, jours	30 [23;38]	non applicable		29 [20;37]	49 [33;86]	< 0,001
Test de la sueur, mmol/L	100,3 ± 21,5	105 ± 30,3	NS	101 ± 23,1	38,3 ± 12,2	< 0,0001
IPE*, %	99,4	97,7	NS	99,1	7,1	< 0,0001
Cirrhose, %	1,7	1,5	NS	1,7	0	-
SOID**, %	1,4	5,3	0,009	2	0,8	NS
Diabète sous insuline, %	1,5	0	-	1,3	0	-
RGO traité***, %	11,1	11,5	NS	11,2	4	NS
Poids z-score, (N)	-0,06±1,7(628)	-0,35±1,7(124)	0,03	-0,1 ±1,7 (752)	0,94±2,1 (118)	<0,0001
Poids z-score ≥ 0, %	44	33	0,02	42,2	62,7	<0,0001
<-1,28, %	22,6	28	NS	23,5	11	0,002
Taille z-score, (N)	0,10±1,2 (628)	-0,03±1,1 (124)	NS	0,08 ±1,2 (752)	0,67±1 (117)	<0,0001
Taille z-score ≥ 0, %	53,3	47,6	NS	52,4	75,2	<0,0001
<-1,28, %	10	16,1	0,04	10,9	1,7	0,001
BMI z-score (si > 2 ans), (N)	-0,15±1,1 (507)	-0,30±1,1 (102)	NS	-0,18 ±1,1 (609)	0,28±1,5 (89)	0,004
BMI z-score ≥ 0, %	38,5	34,7	NS	37,9	51,3	0,006
<-1,28, %	11,5	21	NS	12,4	6	0,04
VEMS% prédit (si ≥ 6 ans), (N)	96,2±16,6 (336)	96,5±22,2 (63)	NS	96,3 ± 17,6 (399)	101,6 ± 16,5 (55)	0,05
VEMS% prédit ≥ 90 %, %	68,2	63,5	NS	67,4	82	NS
< 70%, %	6,8	9,5	NS	7,3	1,8	0,03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %	19,7	22,1	NS	20,1	1,6	< 0,0001
<i>Staphylococcus aureus</i> MétiS, %	71,2	69,5	NS	70,9	42	< 0,0001
Pulmozyme, %	51,2	47,3	NS	50,6	5,6	< 0,0001
Enzymes pancréatiques, %	99,4	97,7	NS	99,1	7,9	< 0,0001
Vitamines liposolubles, %	98,9	98,5	NS	98,9	66,7	< 0,0001
Nutrition entérale, %	4	9,9	0,004	5	0	-
Inhibiteurs pompe à protons, %	42,2	53,9	0,01	44,1	5,6	< 0,0001

*Insuffisance pancréatique exocrine (IPE); **Syndrome d'obstruction intestinal distal (SOID); *** Reflux gastro œsophagien (RGO); ¹ test de Chiz ou test exact de Fisher ; ² Test de Student ou test de Wilcoxon.

5. Conclusion

Durant la première décennie de vie, les patients homozygotes 508 avec IM ont plus de SOID, un état nutritionnel pondéral et statural moins bon malgré plus de support nutritionnel en comparaison avec une cohorte homozygotes 508 sans IM, leur fonction respiratoire n'est pas différente pour l'instant. La cohorte atypiques de

M sont en meilleure santé par rapport à la cohorte homozygote 508, cependant tous les enfants n'ont pas un état nutritionnel et une fonction respiratoire normale, ce qui justifie pleinement une surveillance multidisciplinaire et une prise en charge adaptée. Nous remercions les maternités, les laboratoires, les associations régionales et les médecins des CRCM et les familles qui ont contribué au recueil des données.

Références

- [1] Sims EJ, Clark A, McCormick J et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007;119:19-28.
- [2] Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001;107:1-13.
- [3] Dijk NF, Fitzgerald DA. The impact of newborn screening and earlier intervention on the clinical course of cystic fibrosis. *Pediatr Respir Rev* 2012;13:220-25.
- [4] Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N et al. Differences in Outcomes between Early and Late Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Newborn Screening Era. *J Pediatr*. 2017;181:137-45.
- [5] Siret D, Bretaudeau G, Branger B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a ten year retrospective study in a French region [Brittany]. *Pediatr Pulmomol* 2003;35:342-9.
- [6] Sermet-Gaudelus I, Couderc L, Vrielynck S et al. Recommandations nationales pour la prise en charge du nourrisson dépisté atteint de mucoviscidose. Consensus de la fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose. *Arch Pediatr* 2014;21:654-62.
- [7] Smyth AR, Bell SC, Bojcin S et al.; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13:S23-42.
- [8] Munck A, Dhondt JL, Sahler C et al. Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *J Pediatr* 2008;153:228-33.
- [9] Munck A, Mayell SJ, Winters V et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2015;14:706-13.

Bilan de 40 ans de dépistage en France : drépanocytose

C. Pondarré^{1,3,*}, I. Thuret², A. Kamdem¹, C. Arnaud¹, S. Verlhac¹, C. Jung¹, I. Hau¹,
F. Madhi¹, C. Fourmaux¹, S. Biscardi¹, R. Epaud¹, F. Bernaudin¹, Ensemble
des participants à l'Étude EVADREP

¹Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Service de pédiatrie,
Centre de référence de la drépanocytose, 40 Avenue de Verdun, 94000 Créteil, France
²Hôpital d'enfant CHU Timone ; AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France
³Université Paris XII ; Unité INSERM U955, 61 Avenue du Général de Gaulle,
94000 Créteil, France

Le dépistage néonatal de la drépanocytose a permis, de son origine à fin 2015, le diagnostic de syndromes drépanocytaires majeurs chez 7213 enfants. Chaque année en France, plus de 400 enfants naissent atteints de drépanocytose, soit une incidence globale supérieure à 1/2000 naissances. Le dépistage néonatal a permis de réduire considérablement la mortalité des jeunes enfants drépanocytaires, puisque de 15 à 30 % dans les études historiques, elle est passée à moins de 2 %. Ceci grâce à la prévention et au traitement précoce des infections sévères, et à la transfusion sanguine lors des épisodes d'anémie aiguë. Le risque de développer un accident vasculaire cérébral (AVC), autre complication précoce de la drépanocytose, a diminué de plus de 10 % à < 2 % grâce au dépistage de la macroartériopathie du système carotidien par doppler transcranien. Ainsi, plus de 95 % des enfants ayant bénéficié du dépistage néonatal atteignent l'âge de 16-18 ans [1-6]. D'autres données, publiées par l'Institut National Veille Sanitaire en 2015 confirment la diminution du taux de mortalité liée à la drépanocytose parmi les enfants en bas âge et le recul de l'âge médian au décès. Néanmoins, celui-ci reste en France à 36 ans dans la période 2003-2010, ce qui signifie que des progrès restent à faire pour réduire les atteintes multiviscérales responsables de décès à l'âge adulte. Le dépistage néonatal a débuté dès les années 1990 à Créteil. La cohorte néonatale des enfants drépanocytaires comprend 400 enfants nés jusqu'en 2014. Pour chaque enfant, les données « de base » cliniques et biologiques entre 18 mois et 3 ans et les données des bilans systématiques annuels ont été colligées dans la base de données informatisée du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil. Tous les événements cliniques (Crise vaso-occlusive, syndrome thoracique aigu, anémie aiguë, séquestration splénique, etc.) conduisant à une hospitalisation, ont été également colligés de façon prospective. Nous vous présenterons des données de morbidité et de mortalité de cette cohorte néonatale.

En parallèle, les données d'une étude multicentrique nationale, évaluant la prise en charge précoce de tous les enfants nés en France (Métropole et DOM/TOM) entre le 01/01/2005 et le 31/12/2009 et diagnostiqués atteints d'un syndrome drépanocytairre majeur *via* le dépistage néonatal, seront présentées (Étude EVADREP, coordonnée par le Dr. Isabelle Thuret). Ont été étudiés au cours des 5 premières années, la mortalité, la proportion de perdus de vue, les risques résiduels d'AVC et d'infections pneumococciques invasives ainsi que la diffusion des mesures préventives les plus récentes (pratique du doppler trans-cranien et du vaccin conjugué anti-pneumococciques).

Références

- [1] McGill F, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995;86:776-83.
- [2] Benkerrou M. Le dépistage néonatal ciblé de la drépanocytose en France métropolitaine : raisons et résultats. *Mt pédiatrie* 2002;5:159-63.
- [3] Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:4023-4027.
- [4] Telfer P, Coen P, Chakravorty S, et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica* 2007;92:905-12.
- [5] Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010;115:3447-52.
- [6] Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood* 2011;117:1130-40.

*Correspondance :
corinne.pondarre@chicreteil.fr

Dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales en France : bilan de 20 ans d'activité

F. Huet*, C. Bensignor, J.-V. De Monleon, M. Bournez

Service de Pédiatrie 1, Hôpital d'Enfants, 14 rue Gaffarel, 21079 Dijon, France

L'hyperplasie Congénitale des Surrénales (HCS) est une pathologie endocrinienne d'origine génétique s'exprimant par un large spectre de sévérité. Sa forme la plus fréquente, liée à un déficit en 21 hydroxylase, est caractérisée par une réduction de la capacité à sécréter le cortisol et l'aldostérone et par une surproduction d'androgènes surrénaliens. La forme classique avec perte de sel, qui représente environ 75 % des cas, peut aboutir à une décompensation brutale et précoce dès la fin de la première semaine de vie et justifie un traitement immédiat et adapté. Ses symptômes sont peu spécifiques (vomissements, somnolence, déshydratation, choc) et nécessitent une certaine acuité clinique, surtout chez le garçon. Chez la fille, l'exposition in utero d'un excès d'androgènes entraîne une virilisation des organes génitaux externes de sévérité variable et peut potentiellement conduire à une erreur d'assignation de sexe.

La gravité et l'incidence de la maladie (1/18 000 naissances environ) ont motivé, dès 1977, plusieurs expériences pilotes de dépistage par dosage de la 17 OHProgestérone (17 OHP) [1]. La France a fait le choix en 1996 de mettre en place un dépistage néonatal systématique et national, tout comme la Suède ou la Nouvelle-Zélande [2-3]. D'autres pays, comme l'Angleterre ou l'Australie, se sont abstenus, préférant une politique de repérage clinique précoce. Les arguments s'opposant à l'instauration du dépistage néonatal de l'HCS sont les suivants : – le repérage est décrit comme simple chez les petites filles en raison de l'existence d'une ambiguïté sexuelle, – le taux élevé de faux-positifs, en particulier chez l'enfant né prématuré, complique la procédure de dépistage avec une valeur prédictive positive faible. Cette controverse se poursuit aujourd'hui, avec des prises de position parfois excessives, provenant surtout de médecins non cliniciens [4].

L'expérience française, après 20 ans de dépistage systématique, mérite une attention particulière du fait de l'ampleur de la cohorte néonatale concernée et de son recul. La France a la chance de disposer d'une organisation à la fois régionale, permettant une approche de terrain et des réseaux solides de cliniciens et de médecins « dépisteurs » de proximité, et

nationale grâce à l'AFDPHE qui centralise années après années tous les résultats à des fins épidémiologiques mais également techniques (contrôles de qualité des laboratoires, évolution des seuils d'alerte et d'action). C'est ainsi qu'en 20 ans, la commission technique de l'association a proposé 3 modifications de seuils de dépistage afin d'optimiser la valeur prédictive positive du test, sans perdre en sensibilité. L'approche la plus récente a consisté en l'élaboration de 4 seuils différents en fonction du terme et à proposer de stopper le dépistage chez les bébés prématurissimes en raison de son absence d'efficacité [5]. Cette proposition n'est actuellement pas mise en place du fait d'écueils juridiques.

Grâce au recueil des fiches déclaratives adressées à l'AFDPHE, nous avons pu analyser les résultats de 20 ans de dépistage chez 17 974 997 nouveau-nés ce qui représente 28 % de la population française. L'exhaustivité de ce recueil est quasi totale avec un recensement des refus du dépistage négligeable (même si le nombre augmente chaque année pour atteindre 263 en 2015). Le refus concerne l'ensemble de la démarche de dépistage et non spécifiquement l'HCS). Le nombre total d'enfants porteurs d'HCS recensés est de 966 en 20 ans. L'incidence est différente en fonction des régions avec une spécificité pour l'île de la Réunion où 70 malades sont recensés (soit une incidence de 1/6 266 naissances) alors qu'en métropole, 853 malades sont recensés pour une incidence calculée à 1/19 730 naissances. Les informations issues des centres régionaux permettent de distinguer 824 formes classiques avec perte de sel (soit 85 % du total des malades recensés) contre 142 formes virilisantes pures (soit 15 % des malades). Bien que ce ne soit pas son objectif, le dépistage a également permis de repérer 89 formes non classiques et 37 formes incertaines. Nous ne disposons pas d'information quant au résultat de l'analyse moléculaire de ces dernières.

Le recensement annuel des faux-négatifs connus par les cliniciens responsables du suivi des patients porteurs d'HCS permet d'agréger 55 patients chez qui le diagnostic a été porté à distance de la naissance, alors que le dosage de la 17 OHP était considéré comme normal. Ainsi, 5,4 % des patients suivis par les collègues endocrinologues pédiatres ont bénéficié d'un rattrapage clinique ou biologique après un dépistage négatif. Le coût unitaire du test étant de 1,60 €, le coût total du programme depuis son introduction est de 28 760 000€, soit 29 772 € par malade dépisté.

*Correspondance :
frederic.huet@chu-dijon.fr

Ce dépistage est habituellement caractérisé par un plus grand nombre de nouveau-nés suspects que pour les autres dépistages (environ 0,54 % sur les 10 dernières années). Les modifications des seuils d'action rendent difficiles l'analyse de ces faux-positifs sur 20 ans. Cependant la décision récente (1^{er} Janvier 2015) de mettre en place 4 seuils différents en fonction du terme a permis d'observer un nombre de suspects baisser de moitié : il était en 2015 de 0,24 % (1 965/809 078) avec une variation en métropole de 0,09 % à 0,53 % [6]. La valeur prédictive positive (VPP) est donc améliorée mais reste basse : 2,4 % (47/1 965) des nouveau-nés avec un taux de 17OHP à J3 supérieur au seuil d'action présentent une HCS. Le nombre de faux positifs engendrés par la prématurité baisse grâce à l'introduction de seuils de détection plus élevés dans cette population. Ainsi, d'après les informations données par les régions, 74,6 % (1465/1965) des nouveau-nés avec un taux de 17OHP supérieur au seuil en 2015 sont des prématurés (contre 89,5 % en 2014).

Le recueil exhaustif des enfants dépistés permet une analyse phénotypique intéressante. Afin de décrire une population homogène, nous avons colligé les dossiers des enfants dépistés durant les 6 dernières années (2010-2015). Deux cent soixante-quatre fiches de nouveau-nés avec diagnostic d'HCS ont été recensées à l'AFDPHE durant cette période. Deux cent onze présentaient une forme classique avec perte de sel (80 %) contre 53 (20 %) une forme virilisante pure. La valeur médiane de la 17 OHP était de 270,5 nmol/L (103-475). L'âge médian au diagnostic était de 6,25 jours mais de nombreux enfants avaient bénéficié d'un repérage clinique ou biologique avant le retour du résultat de la 17 OHP du dépistage. Dans cette cohorte, 128 enfants (48,8 %) n'avaient pas été identifiés cliniquement. Ces enfants ont été repérés grâce au dépistage à l'âge médian de 9 jours alors que 97 d'entre eux étaient à domicile soit 76 %. Au moment du diagnostic, 81 % des enfants étaient symptomatiques et 54 % d'entre eux présentaient une stagnation ou une perte pondérale non maîtrisée. Il est nécessaire de décrire séparément cette cohorte en fonction du sexe :

– On recense 132 filles (soit tout juste 50 %). Parmi celles-ci, 29 (22 %) n'avaient pas été repérées alors que, selon les observations, une ambiguïté sexuelle était présente chez 90 % d'entre elles. Ainsi, le repérage clinique de l'HCS, pourtant possible *a posteriori*, avait donc échoué chez 16 filles (12 %).

– Les garçons sont au nombre de 132. Quatre-vingt-dix-huit d'entre eux (75 %) n'étaient pas repérés cliniquement et la plupart étaient à domicile au moment du diagnostic. La perte de poids était le principal symptôme à l'examen.

Dans cette cohorte, 33 enfants (12,5 %) étaient nés prématurément. Un enfant est décédé avant une prise en charge adaptée et 1 enfant a bénéficié d'un changement d'identification de sexe grâce au dépistage.

Ce bilan à 20 ans confirme des données importantes : le dépistage de l'HSC en population par dosage de la 17 OHP repère 50 % du total des malades en complément du diagnostic clinique post-natal précoce. Il a le mérite d'identifier les nouveau-nés après leur retour au domicile et avant J10, date à partir de laquelle le risque de décompensation augmente rapidement. L'élaboration de seuils adaptés au terme de naissance accroît significativement la valeur prédictive positive d'une élévation de la 17 OHP, avec une diminution de plus de 50 % des faux-positifs prématurés. Sans préjuger de la gravité de leur atteinte (classique ou virilisante pure), près de 500 enfants ont tiré un bénéfice direct de ce dépistage.

Références

- [1] Pang S, Hotchkiss J, Drash AL et al. Microfilter paper method for 17-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1003-8.
- [2] Heather NL, Seneviratne SN, Webster D et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994-2013. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1002-8.
- [3] Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C et al. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden. A 26-year longitudinal prospective population-based study. *JAMA Pediatr* 2014;168:567-74.
- [4] Coste J, Carel JC, Autier P. Les grises réalités du dépistage en population. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012;60:163-5.
- [5] Huet F, Godefroy A, Cheillan D et al. Faut-il maintenir un dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales pour les prématurés ? *Arch Pediatr* 2014;21:233-6.
- [6] Bilan d'activité 2015 de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention du Handicap de l'Enfant. Email : contact@afdphe.org / www.afdphe.orgemail.

Thrombopénies héréditaires et hémopathies malignes

P. Saultier^{1,2,*}, M. Poggi¹, C. Falaise^{2,3}, G. Michel², H. Chambost^{1,2}, M.-C. Alessi^{1,3}

¹Aix Marseille Univ, INSERM, INRA, NORT, Marseille, France

²Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, Hôpital Timone Enfants, APHM et Aix Marseille Univ, Marseille, France

³Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires, APHM, Hôpital de la Timone, Marseille, France

Le développement des techniques de séquençage à haut-débit a permis de mettre en évidence que les mutations constitutionnelles prédisposant aux hémopathies malignes étaient plus fréquentes qu'initialement anticipé. Plusieurs de ces formes familiales d'hémopathies malignes sont associées à des anomalies des plaquettes sanguines et de leurs précurseurs, les mégacaryocytes. Il s'agit des thrombopénies constitutionnelles (TC) associées aux mutations des gènes *RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6* et *WAS*. Le diagnostic de ces TC est une condition *sine qua non* de la mise en place de stratégies de dépistage précoce, et d'un suivi voire d'un traitement personnalisé de ces patients et des membres de leur famille. L'objectif de cette revue de la littérature est d'apporter des éléments utiles à l'orientation diagnostique et à l'évaluation du pronostic de ces pathologies.

Plus de 30 gènes sont actuellement connus pour être impliqués dans les TC. Il est fréquent d'observer une longue période d'errance diagnostique pouvant être associée à des traitements inefficaces voire délétères. Les antécédents personnels et familiaux doivent être recueillis de manière exhaustive, afin d'identifier le mode de transmission de la pathologie et de rechercher une histoire personnelle ou familiale d'hémopathie maligne. L'examen clinique doit être complet pour permettre de déceler d'éventuels signes extra-hématologiques. Les autres éléments les plus pertinents pour aider à l'orientation diagnostique des TC sont : le niveau de la thrombopénie, le volume plaquettaire moyen (qui doit être mesuré par une technique fiable), et la présence d'anomalies d'une autre lignée sanguine. Lorsque le diagnostic peut être suffisamment orienté par l'examen clinique ou les explorations biologiques de première ligne, un séquençage ciblé du (des) gène(s) envisagé(s) peut être effectué. Le développement récent des techniques de séquençage à haut-débit permet éventuellement d'effectuer une recherche de variants sans hypothèse *a priori* (séquençage de l'exome, séquençage du génome). Dans le cas d'une histoire personnelle ou familiale associant thrombopénie normocytaire et hémopathies malignes, un séquençage ciblé des gènes *RUNX1*, *ANKRD26* et *ETV6* peut être proposé.

Les mutations de *RUNX1* peuvent entraîner une diathèse hémorragique malgré une thrombopénie légère à modérée en raison d'une dysfonction plaquettaire associée. Les patients porteurs de ces mutations présentent un risque accru d'hémopathies malignes (pénétrance variable en fonction des familles 11 – 100 %) à type de myélodysplasies (MDS) et de leucémies aigües myéloblastiques (LAM). Moins fréquemment, il a été rapporté des leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) de la lignée T et des leucémies à tricholeucocytes. Dans un certain nombre de cas, l'anomalie de *RUNX1* en cause est un réarrangement génomique germlinal de *RUNX1* qui doit donc être recherché face à une famille présentant un phénotype *RUNX1* avec une recherche de mutation négative.

Les mutations de *ANKRD26*, situées quasi exclusivement dans le promoteur en 5' du gène, entraînent une thrombopénie modérée associée à une dysmégacaryopoïèse (micromégacaryocytes avec noyaux hypobulbés). Le risque de saignement est modéré ou absent. Les mutations de *ANKRD26* sont associées à un risque accru de MDS, de LAM et plus rarement de leucémies myélocytaires chroniques qui surviennent entre 30 et 70 ans. La pénétrance de cette prédisposition est incomplète (environ 8 % des patients).

Le gène *ETV6* a été récemment impliqué dans des TC. Les familles atteintes présentent une thrombopénie légère à modérée et une prédisposition à plusieurs hémopathies malignes (MDS, LAL, myélome multiple et leucémie myélomonozytaire chronique) dont la pénétrance parmi les cas rapportés dans la littérature est relativement importante (environ 40 %). Une mutation constitutionnelle de *ETV6* a été retrouvée chez 1 % des patients d'une cohorte de LAL de l'enfant. Dans cette cohorte, la réponse précoce au traitement et le risque de rechute était comparable aux LAL non associées à une mutation constitutionnelle de *ETV6*.

Les patients atteints de syndrome Wiskott-Aldrich (mutation du gène *WAS*) présentent une thrombopénie microcytaire modérée à sévère à l'origine d'une diathèse hémorragique parfois très sévère et un déficit immunitaire. Ces patients ont également un risque accru de développer des lymphomes non hodgkinien à cellules B en lien avec le déficit immunitaire (pénétrance de 7 %). La prise en charge des familles présentant une TC associée à une prédisposition aux hémopathies malignes nécessite l'implication coordonnée de plusieurs spécialistes (hématologue,

*Correspondance :
paul.saultier@gmail.com

Tableau 1

Caractéristiques cliniques et biologiques associées aux thrombopénies constitutionnelles avec prédisposition aux hémopathies malignes

Gène impliqué	Transmission	Sévérité de la thrombopénie	VPM	Autres signes hématologiques	Signes extra-hématologiques	Dysfonction plaquettaire associée	Hémopathie maligne
RUNX1	AD	Légère à modérée	Normal	Aucun	Eczéma	Oui	MDS, LAM, LAL, L. Tricho.
ANKRD26	AD	Modérée	Normal	Leucocytose	Aucun	Variable	MDS, LAM, LMC
ETV6	AD	Légère à modérée	Normal	Taux de GR hyperdenses élevé, Augmentation du VGM	Aucun	Oui	MDS, LAL, MM, LMMC
WAS	XR	Modérée à sévère	Diminué	Lymphopénie	Déficit immunitaire variable, eczéma, auto-immunité	Non	LNH

VPM : volume plaquettaire moyen ; AD : autosomique dominant ; XR : récessif lié à l’X ; GR : globule rouge ; VGM : volume globulaire moyen ; MDS : myélodysplasie, LAM : leucémie aigüe myéloblastique ; LAL : leucémie aigüe lymphoblastique ; L. Tricho : leucémie aigüe à tricholeucocytes ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; MM : myélome multiple ; LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique ; LNH : lymphome non hodgkinien.

pédiatre, biologiste, généticien). Cette équipe multidisciplinaire doit prendre en charge à la fois le risque hémorragique et la prédisposition aux hémopathies malignes. Elle doit aussi organiser la recherche de la mutation chez les autres membres de sa famille. Un conseil génétique doit être proposé en cas de projet de grossesse. Dans l’éventualité d’une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l’identification de donneurs intrafamiliaux potentiels non porteurs de la mutation doit être envisagée dès le diagnostic du *propositus*.

Les TC avec prédisposition aux hémopathies malignes sont des entités rares mais dont seul le diagnostic précis permet une prise en charge adaptée du risque hémorragique et du risque d’hémopathies malignes chez ces patients et leur famille.

Références

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

Place des analogues du récepteur à la thrombopoïétine dans le PTI de l'enfant

M. Pasquet^{1,*}, N. Aladjidi², G. Leverger³, et al.

¹Service d'hématologie pédiatrie, Hôpital mère enfant, CHU Toulouse, Toulouse, France

²Service d'hématologie pédiatrie, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

³Service d'hématologie pédiatrie, APHP Trousseau, Paris, France

Le PTI de l'enfant est une maladie rare dont l'incidence annuelle en France a été estimée à 2.83/100 000 (95 % CI : 2.63-3.00) chez les patients de moins de 18 ans [1]. Le PTI chronique, défini par une évolution pendant plus de 12 mois, survient dans environ 20 % des cas pédiatriques [2]. Une minorité d'enfants porteurs de PTI chronique nécessite une intervention thérapeutique afin de prévenir une hémorragie sévère, notamment intracrânienne. De 1993 à 2013, sur les 30 centres français d'hématologie pédiatrique, 14 cas d'hémorragie intracrânienne compliquant un PTI ont été rapportés [3-5]. Les thérapies utilisées sont alors les immunoglobulines, les corticoïdes, la splénectomie ou les immunosuppresseurs. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO) se singularisent par un mode d'action radicalement différent en stimulant, de façon dose-dépendante, la production plaquettaire, et leur efficacité a conduit à reconsidérer le mécanisme partiellement « central » des PTI. Deux ARTPO sont commercialisés en France depuis 2009 et 2010 pour le PTI chronique réfractaire de l'adulte : le romiplostim (Nplate[®]) administré par voie sous-cutanée et hebdomadaire, et l'eltrombopag (Revolade[®]) administré quotidiennement per os. L'eltrombopag a obtenu une AMM pédiatrique le 4 avril 2016 concernant « le patient âgé de 1 an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) ». Une demande de remboursement, ainsi qu'une formulation en suspension buvable sont en cours, avec une réponse attendue à la fin du premier semestre 2017.

Cette table ronde abordera les enjeux, le rationnel et les conditions d'utilisation de ces nouvelles thérapeutiques dans le PTI de l'enfant. En France, pour l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans atteint de PTI chronique, le CEREVANCE a établi des recommandations d'utilisation des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine chez l'enfant. Ils ont leur place lors des très rares hémorragies sévères à risque vital ou en cas d'échec d'un ou deux traitements préalables de seconde ligne chez des enfants atteints de PTI persistant ou chronique associé à des signes de gravité clinique, soit environ 10 à 15 enfants/an en France [6,7]. Aucune étude comparative n'est actuellement disponible pour

choisir un traitement de seconde ligne du PTI chronique de l'enfant ou de l'adulte plus qu'un autre, et qu'aucun de ces traitements n'a démontré qu'il était capable de raccourcir l'évolution naturelle de la maladie par rapport à celle d'un groupe témoin. Nous vous rappelons que le risque à long terme de ces médicaments est à évaluer en particulier chez l'enfant.

Nous vous encourageons à réserver ces médicaments aux enfants ayant une forme cliniquement sévère de PTI, à ne prescrire un ARTPO qu'après validation en RCP, et à enregistrer les patients dans la cohorte OBS'CEREVANCE, pour que nous puissions produire en prospectif des données pédiatriques d'efficacité et de tolérance, et être capables dans le futur d'apprécier le risque à long terme.

Références

- [1] Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124:3308-15.
- [2] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-93.
- [3] Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:4003-8.
- [4] Psaila B, Petrovic A, Page LK, et al. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009;114:4777-83.
- [5] C. Sevrez ST, B. Choppard, F. Fouyssac, et al. Hémorragie intracrânienne compliquant un purpura thrombopénique immunologique aigu de l'enfant : une étude rétrospective nationale. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique* 2014;2:113-25.
- [6] M. Pasquet N. Aladjidi, C. Guitton, T. Leblanc, Y. Pérel, G. Leverger. Recommandations d'utilisation des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine dans le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adolescent. *Revue d'oncologie hématologie pédiatrique*. 2015;3:4-12.
- [7] HAS. PNDS Anémies hémolytiques auto-immunes. 2009; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009_12/ald_2_pnds_pti_imune_enft_adulte_web.pdf.

*Correspondance :
pasquet.m@chu-toulouse.fr

Concertation citoyenne sur la vaccination

F. Vié Le Sage*

↓ Pédiatre, 67 Rue Alexandre Dumas, 73100 Aix Les Bains, France

Seule une politique vaccinale française ambitieuse et affirmée peut permettre d'assurer la protection de tous ! Les recommandations résultant de la concertation citoyenne sur la vaccination doivent être mises en œuvre sans délai.

Le vaccin représente un succès majeur dans la lutte contre les maladies infectieuses et pourtant la défiance à leur égard s'est accrue au cours des dernières années. Plus de 40 % des français expriment des doutes vis à vis de la sécurité des vaccins, 17 % ne sont pas certains de leur efficacité et 12 % jugent que la vaccination des enfants n'est pas importante [1]. On assiste à une diminution notable de la couverture vaccinale pour certains vaccins avec un risque de réémergence de maladies à protection vaccinale en particulier pour les plus fragiles.

Dans ce contexte, il y a moins d'un an, la ministre de la Santé a annoncé la mise en place d'une Concertation citoyenne sur la vaccination. Au terme de ce processus consultatif exemplaire, le Comité d'orientation, coordonné par le Pr Alain Fischer et Mme Claude Rambaud, a remis son rapport et présenté les grandes lignes de ses recommandations. Parmi les questions posées, celle du statut des obligations et des recommandations était la plus délicate.

Le Comité d'orientation s'est appuyé sur les conclusions des 2 jurys : un jury de citoyens et un jury de professionnels de santé. Plus de 40 spécialistes de la vaccination, y compris ceux exprimant des doutes sur la sécurité des adjuvants ont été auditionnés.

Par ailleurs, le Comité d'orientation a pris en compte les résultats de deux enquêtes montrant qu'en cas de suppression des obligations vaccinales, plus de 20 % des parents âgés de 20 à 30 ans ne feraient plus vacciner leurs enfants contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, vaccins aujourd'hui obligatoires, et que plus

de 15 % des médecins n'insisteraient plus sur l'importance de la vaccination.

Les recommandations émises par le Comité d'orientation, contiennent en particulier :

- **L'élargissement de l'obligation vaccinale à toutes les vaccinations de l'enfant** dans le but d'augmenter les couvertures vaccinales et d'améliorer la protection de l'ensemble des enfants (y compris ceux qui ne peuvent être vaccinés). Cette phase d'élargissement des obligations constitue une phase de transition qui doit permettre à moyen terme, après la restauration de la confiance des français et des professionnels de santé, de supprimer l'obligation vaccinale.
- **La mise à disposition gratuite des vaccins et leur accès facilité**
- **L'amélioration de la formation** initiale et continue de tous les professionnels de santé impliqués dans la vaccination.

30 sociétés médicales ont demandé, dès décembre 2016, l'application rapide des mesures recommandées par le Comité d'orientation, dans le cadre d'une politique vaccinale ambitieuse et affirmée qui permettrait de restaurer la confiance des français dans la vaccination. À l'heure où ces lignes sont écrites nous ne connaissons pas encore la décision du cabinet de notre Ministre.

Rapport : <http://concertation-vaccination.fr/>

Références

- [1] Heidi J. Larson, de Figueiredo A, Xiahong Z, William S. Schulz, Verger P, Iain G. Johnston, Alex R, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine* 2016;12:295-301.

*Correspondance :
fr.vls@sfr.fr

Vaccinations : comment convaincre les hésitants ?

M.-A. Dommergues*

Service de pédiatrie, Centre Hospitalier de Versailles, 177 rue de versailles, 78150 Le Chesnay, France

1. Introduction

La France figure aujourd'hui au premier rang des pays remettant en cause la vaccination. Les médecins généralistes eux-mêmes affichent des réticences comme le montre une enquête de la DREES : un quart d'entre eux émettent des doutes à l'égard des risques et de l'utilité de certains vaccins. Victime de son succès, le vaccin est devenu un médicament pour personne saine.

2. Comment aborder la question de la vaccination avec les parents ?

Lors de ce dialogue, il est essentiel de prendre en compte les représentations et savoirs des parents. C'est en appréhendant leurs réserves et en les amenant à s'exprimer, qu'il sera possible de construire une réponse. Le langage doit être accessible, empathique, donnant une information objective et équilibrée (risques et bénéfices de la vaccination).

3. Que répondre aux principales objections ?

3.1. « Les vaccins ne servent à rien »

La vaccination est une des interventions sanitaires la plus efficace. Seul l'accès à l'eau potable a eu un effet bénéfique supérieur sur la mortalité et la croissance des populations du globe. La vaccination a permis d'éradiquer la variole qui tuait auparavant 5 millions de personnes chaque année, de réduire de 99 % l'incidence mondiale de la poliomyélite, et de faire baisser de façon spectaculaire la morbidité et la mortalité dues à la diphtérie, au tétanos, à la coqueluche et à la rougeole. Selon l'OMS, la vaccination sauve 2 à 3 millions de vie chaque année. Les maladies à transmission interhumaine ne se propagent plus quand une proportion suffisante de la population est vaccinée. Vacciner son enfant est donc un acte altruiste permettant la protection indirecte des sujets ne pouvant être vaccinés.

3.2. « La vaccination risque de rendre mon enfant malade »

La vaccination est un entraînement du système immunitaire à se défendre, pouvant induire des réactions locales ou générales le plus souvent bénignes et transitoires. La notion de bénéfice/risque peut être illustrée par la ceinture de sécurité : on accepte le risque d'une lésion cutanée, voire d'une fracture de la clavicule mais avec la garantie d'éviter de passer à travers le pare-brise en cas de choc. Les effets indésirables (EI) rapportés sur la notice du vaccin correspondent à l'ensemble des manifestations indésirables survenues au décours de son administration (lien temporel) sans forcément qu'une relation de cause à effet soit établie (lien de causalité). Séquence n'est pas conséquence... C'est le syndrome du chat noir que vous avez croisé le matin du jour où vous êtes licencié : lien temporel certes mais lien de causalité plus discutable... L'explication de la différence entre liens temporel et causal permet aux parents de mieux comprendre les débats médiatiques souvent à l'origine de leurs réticences. Internet est un amplificateur des messages négatifs et la presse met plus en avant les alertes que la publication des résultats d'études épidémiologiques rassurantes.

3.3. « Le vaccin contre l'hépatite B cause la sclérose en plaques »

La vaccination contre l'hépatite B demeure, en France, un sujet de crainte en ce qui concerne la survenue de maladies démyélinisantes du système nerveux central (essentiellement sclérose en plaques), alors qu'aucun autre pays ne semble concerné par cette polémique et que plusieurs études et rapports ont tous conclu à l'absence de lien de causalité avec la vaccination. Il faut rappeler que l'hépatite B est à l'origine de 1500 morts par an en France et que 280 000 sujets sont porteurs chroniques de ce virus.

3.4. « Le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) est responsable d'autisme »

Le lien entre la vaccination ROR et l'autisme a été évoqué par le Dr Wakefield à propos d'une étude portant sur 12 cas, parue en 1998 dans le Lancet. Cette étude, financée et commanditée par des avocats afin d'intenter un procès collectif, s'est révélée être ce que le British Medical Journal a qualifié de « trucage élaboré ». En 2010, le « General Medical Council » anglais publiait un rapport mettant en cause l'auteur. Celui-ci a été radié de l'ordre des

*Correspondance :
madommergues@orange.fr

médecins et l'article a été retiré du Lancet. Aucun lien de causalité entre vaccination R.O.R et autisme n'a été identifié dans 25 études menées dans différents pays, par différents investigateurs.

3.5. « Il est préférable de laisser la nature faire les choses »

Le vaccin est parfois assimilé à un poison, soit par une volonté délibérée d'empoisonner les populations (théorie du complot), soit parce qu'il est contre nature. Pour certains, le respect de dame nature bienfaisante, amène à préférer des individus cancéreux « naturellement » plutôt que vaccinés « artificiellement ». On peut fournir quelques données chiffrées. Les infections à méningocoques tuent ou laissent des séquelles (600 cas par an en France). L'épidémie de rougeole qui a sévit en France entre 2008 et 2011 a été responsable de 26 cas d'encéphalites, de 800 pneumopathies graves et de 10 décès. Il n'est plus acceptable de nos jours de voir mourir un enfant d'une maladie qui aurait pu être prévenue par la vaccination.

3.6. « Les nourrissons sont trop jeunes pour recevoir des vaccins »

Certains parents craignent une surcharge du système immunitaire devant le nombre de vaccins administrés simultanément. Selon les modélisations, le système immunitaire d'un nourrisson pourrait répondre à 10 000 antigènes administrés en même temps : en d'autres termes, si l'on administrait 10 vaccins simultanément, on « n'utiliserait » que 0,1 % de son système immunitaire.

3.7. « Les vaccins ne sont pas sûrs »

Devant le doute sur la qualité des vaccins, il peut être nécessaire d'expliquer le contrôle qualité drastique que subissent les vaccins tout au long de leur production. L'évaluation de la tolérance lors des études cliniques pré-enregistrement répond à des exigences réglementaires strictes. Après commercialisation d'un vaccin, il existe deux niveaux de surveillance : 1) La pharmacovigilance impose à tout médecin de signaler un EI survenant après un traitement sans présager d'un lien de causalité (système d'alerte) ; 2) Les études épidémiologiques (parfois déclenchées par les alertes de pharmacovigilance) mettent en évidence une éventuelle augmentation significative de fréquence de cet EI. Dans quelques cas, la pharmacovigilance et les études épidémiologiques ont abouti à la responsabilité et au retrait de vaccins : vaccin anti-rotavirus Rotashield®, commercialisé aux États-Unis en 1998, responsable d'invagination intestinale aiguë ; vaccin pandémique anti grippal (H1N1)v associé à des cas de narcolepsie.

3.8. « Les adjuvants sont dangereux »

La production de vaccins de plus en plus purifiés a pour conséquence une moins bonne immunogénicité et impose généralement l'utilisation d'adjuvant. L'adjuvant, ajouté à l'antigène vaccinal, permet une stimulation de l'immunité innée, indispensable à la mise en place d'une réponse immune adaptative forte et spécifique. Les adjuvants à base de sels d'aluminium sont utilisés depuis 1926 à travers le monde. Leur profil de sécurité vaccinale est tellement bon qu'ils ont longtemps été les seuls adjuvants autorisés. Depuis quelques années, leur sécurité a été mise en question en France, l'aluminium pouvant persister

de façon prolongée au site d'injection, dans des macrophages rassemblés autour des fibres musculaires en une lésion histologique microscopique nommée « myofasciite à macrophages ». À ce jour, les éléments disponibles indiquent que, bien que l'aluminium vaccinal puisse parfois persister au site d'injection pendant des années (« tatouage vaccinal »), ceci ne reflète pas l'existence d'une atteinte inflammatoire musculaire diffuse et n'est pas associé à une maladie systémique spécifique.

3.9. « Les vaccins déclenchent des maladies auto-immunes »

Les maladies auto-immunes mettent en jeu des mécanismes complexes faisant intervenir des facteurs génétiques et environnementaux aboutissant à la production d'auto-anticorps. Seul le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) a un rapport clairement établi avec la vaccination. Le risque de survenue de PTI après vaccin ROR est cependant beaucoup moins important (1 cas sur 30 000) qu'après infection par la rougeole (1/6000) ou la rubéole (1/3000).

3.10. « Les experts sont achetés par l'industrie pharmaceutique »

Il existe une défiance vis-à-vis de la science et une méfiance envers la médecine, qui s'est accrue avec les scandales sanitaires. On constate parfois une perte de légitimité des experts, accusés d'être achetés par l'industrie pharmaceutique. On peut considérer que les scientifiques sont comme tout un chacun, et que certains d'entre eux sont corrompus. Mais la convergence des données internationales et la liberté des chercheurs représentent des garde-fous contre un complot à grande échelle. La concurrence des entreprises est aussi une garantie de sécurité et d'efficacité.

3.11. « Seuls les vaccins obligatoires sont nécessaires »

Le caractère recommandé ou obligatoire d'une vaccination ne dépend pas de son importance mais de sa date d'apparition dans le calendrier vaccinal. En cas d'opposition systématique et si les efforts du praticien ne sont pas venus à bout des réticences, la signature d'une attestation de refus de soins paraît indispensable. Le conseil national de l'ordre des médecins s'est prononcé sur la question du refus de vaccination : « Le médecin est dans l'obligation "éthique" de vaincre les réticences des patients. Une telle négligence dans cette circonstance serait dès lors considérée comme une faute de nature à engager sa responsabilité, s'il était prouvé que le patient n'en a pas été informé avec conviction ».

4. Conclusion

À l'ère d'internet et face à l'hésitation vaccinale grandissante, la conviction personnelle du médecin, la qualité de sa communication sur la tolérance et la valeur des vaccins joue un rôle primordial dans la décision de vaccination.

Références

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

Les moyens d'évaluation de l'exposition au tabac en pédiatrie

N. Simon*

Aix Marseille Université, UMR 912 INSERM, IRD, SESSTIM, Marseille, France
APHM, Hôpital Ste Marguerite, Service de Pharmacologie Clinique, CAP-TV, 270 Bd Ste Marguerite, 13009 Marseille, France

1. Introduction

L'exposition des adolescents au tabac fait régulièrement l'objet d'enquêtes épidémiologiques par l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT, Les drogues durant les « années lycée »). Les résultats de l'enquête ESPAD 2015 réalisée auprès de 6642 lycéens montrent plusieurs tendances : les premiers usages de cigarettes se retrouvent toujours dès la 6^e mais diminuent entre 2011 et 2015 (66 vs 57 % ont expérimenté en 2nd) ; la consommation régulière a tendance à baisser légèrement (31 vs 28 % en terminale) ; l'apparition de l'e-cigarette (1 lycéen sur 3) et une diffusion élevée du cannabis (44 % des lycéens en ont déjà fumé). Malheureusement ces enquêtes ne recherchent pas l'exposition au tabac secondaire à la consommation de l'entourage : le tabagisme passif. Avec 13,3 millions de fumeurs quotidiens en France, une grande partie de notre population est susceptible d'être exposée au tabagisme passif. L'évaluation de l'exposition au tabac concerne donc autant les enfants « fumeurs » que ceux à risque d'un tabagisme passif. Tous les âges sont donc concernés par ce dépistage, pas seulement les adolescents mais également les plus jeunes.

Plusieurs motivations doivent pousser à ce dépistage. Une addiction est une maladie chronique neuro-biologique avec des rechutes, principalement provoquée par l'utilisation répétée et volontaire d'une substance exogène (pas exclusivement). L'individu perd progressivement la capacité d'arrêter sa consommation alors même qu'il en perçoit les caractères défavorables tant sur un plan social que psychologique et/ou physique [1]. Le délai entre les premiers usages et l'addiction peut être long, plusieurs années dans le cas du tabac [2]. Le collège et le lycée sont à ce titre une période d'initiation, d'intensification et de création de la dépendance. Plus un individu est exposé précocement au tabac, plus le risque de devenir un fumeur dépendant est important [3]. Un début de tabagisme jeune est également un facteur

prédictif d'abus et de dépendance d'alcool [3]. D'autre part, il est établi que l'exposition directe ou passive lors de l'enfance et/ou l'adolescence augmente le risque de nombreuses pathologies cardio-pulmonaires (diminution des fonctions respiratoires, asthme, infection respiratoire aiguë, athérosclérose...) [4]. Un dernier argument motivant un dépistage précoce en pédiatrie est la durée du tabagisme. En effet ce paramètre est un facteur déterminant du risque lié au tabac plus important que le nombre de cigarettes fumées par jour. Ainsi, fumer une faible quantité de cigarettes sur une longue période est plus toxique qu'une plus grande quantité sur un temps plus court. Le nombre de paquet-année est donc un marqueur imprécis. Il n'existe pas un seuil en-deçà duquel le nombre de cigarettes fumées par jour serait sans risque de toxicité [5].

Avant de passer en revue les différentes méthodes, plus ou moins sensibles, d'évaluation de l'exposition, plusieurs points sont à préciser sur les modalités et intentions. En addictologie, le comportement de l'individu est au centre des préoccupations et l'alliance avec le patient est nécessaire à toute démarche thérapeutique. Il convient donc que ce dépistage soit réalisé avec le patient pour qu'il puisse déboucher sur un acte utile. Un temps d'explication du test, préalable à sa réalisation, permettra son interprétation et une éventuelle utilisation lors du suivi. Tout comportement ne pouvant jamais être considéré comme définitivement acquis, il convient de répéter le dépistage régulièrement. Les données de l'enquête citée ci-dessus, montrent que les années lycée sont une période d'intensification du tabagisme. Paradoxalement, une étude récente montre que le dépistage est insuffisamment réalisé [6]. Sur 116084 enfants reçus dans un département de pédiatrie, 60 % de ceux ayant consulté pour une pathologie pouvant être en rapport à une exposition au tabac n'avaient pas été dépistés.

2. Interrogatoire et échelles

Le premier moyen pour évaluer une consommation est déjà d'en parler avec l'adolescent. Une discussion ouverte ayant pour seul objectif de rechercher une exposition sans jugement ni culpabilisation. Une première étape peut consister à faire parler l'adolescent sur son entourage, ses relations de collège ou de lycée en l'invitant secondairement à se positionner. À ce stade, toute réflexion ou remarque négative peut bloquer définitive-

*Correspondance :
nicolas.simon@ap-hm.fr

ment la conversation. Il est préférable de « rebondir » sur ses propos éventuellement en les minimisant légèrement (écoute réflexive) pour faciliter un échange en évitant de formuler des questions de façon répétitive. Il est également possible de reformuler leurs phrases afin de vérifier ce qui vient d'être dit.

Des tests de dépistage et d'évaluation, comme le test de Fagerström (en 6 questions, *Fagerström Test Nicotine Dependence*), existent mais la plupart ont été validés chez et pour les adultes. Ils ne sont pas adaptés aux modes de consommation des adolescents. Il faut leur préférer des tests spécifiques : le *Hooked On Nicotine Checklist* (HONC) en 10 questions, l'échelle *Autonomy Over Smoking Scale* (AUTO) en 12 items autoadministrés ou le *Brief Screener for Tobacco, Alcohol and other Drugs* (BSTAD) qui a le mérite d'être très sensible et spécifique mais l'inconvénient de ne pas être validé en français [7].

3. Tests biologiques

La mesure du monoxyde de carbone expiré est régulièrement utilisée en consultation d'addictologie pour évaluer l'intensité d'une intoxication. Ce gaz invisible, incolore et inodore est émis lors d'une combustion incomplète ce qui est le cas lors de la consommation d'une cigarette. Il pénètre très facilement dans le sang *via* les alvéoles et va entrer en compétition avec l'oxygène pour se fixer sur l'hémoglobine. Dès que la cigarette est terminée, le monoxyde de carbone va s'éliminer avec une demi-vie de 3 à 6 h. Le test nécessite un appareil peu onéreux, est non invasif et prend moins d'une minute pour être réalisé. Après une inspiration maximale, le patient doit bloquer sa respiration 15 secondes puis expirer dans l'embout. La lecture est immédiate, s'exprime en particules par million (ppm) et est bien corrélée avec le taux de carboxyhémoglobine. Il est ainsi possible d'objectiver une consommation récente et de chiffrer son intensité. Une valeur seuil de 5 ppm est acceptée. Entre 5 et 8 ppm (< 2 % HbCO), l'exposition peut être ancienne voire très faible ou liée à un tabagisme passif. Au-delà, une intoxication tabagisme est probable (éliminer une intoxication environnementale : chauffage défectueux) et en général ne dépasse pas 50 ppm. Les limites de ce test touchent essentiellement à sa demi-vie courte, peu adaptée à des consommateurs irréguliers (négatif 3 jours après la dernière cigarette). Il n'y a pas ou peu de faux positifs : bonbons à l'isomalt, pollution atmosphérique, imprégnation alcoolique, intolérance au lactose. En revanche, l'utilisation de la cigarette électronique n'est pas dépistable avec ce test car il n'a pas de combustion.

La nicotine contenue dans la fumée de cigarettes blondes est absorbée dans les alvéoles pulmonaires alors qu'elle l'est dans la bouche ou au niveau nasal pour les tabacs bruns ou à chiquer [8]. Elle subit un métabolisme hépatique principalement en cotinine, elle-même métabolisée en trans 3'-hydroxycotinine [8]. Les

demi-vies plasmatiques de la nicotine, et de la cotinine sont respectivement de 2 h et de 16 h. La demi-vie d'élimination de la cotinine dans les urines est plus longue autour de 28h [9]. La demi-vie courte de la nicotine entraîne de fortes fluctuations plasmatiques rendant ce paramètre peu approprié pour un dépistage. D'autre part, le test urinaire étant moins invasif, il est plus adapté qu'un test sanguin. Il est donc recommandé d'effectuer un dosage de cotinine urinaire pour dépister et suivre une exposition au tabac chez les adolescents [10]. À l'inverse du test au monoxyde de carbone, le dosage de cotinine sera positif si le patient a utilisé une cigarette électronique contenant de la nicotine ou un substitut nicotinique.

Références

- [1] Murthy VH. Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health. *JAMA* 2017;317:133-34.
- [2] Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2011;115:120-30.
- [3] Grant BF. Age at smoking onset and its association with alcohol consumption and DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse* 1998;10:59-73.
- [4] Office of the Surgeon General. The surgeon general's report 2012 and 2014.
- [5] Ilnoue-Choi M, Liao LM, Reyes-Guzman C, Hartge P, Caporaso N, Freedman ND. Association of Long-term, Low-Intensity Smoking With All-Cause and Cause-Specific Mortality in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med* 2017;177:87-95.
- [6] Lustre BL, Dixon CA, Merianos AL, Gordon JS, Zhang B, Mahabee-Gittens EM. Assessment of tobacco smoke exposure in the pediatric emergency department. *Prev Med* 2016;85:42-6.
- [7] Kelly SM, Gryczynski J, Mitchell SG, Kirk A, O'Grady KE, Schwartz RP. Validity of brief screening instrument for adolescent tobacco, alcohol, and drug use. *Pediatrics* 2014;133:819-26.
- [8] Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005;57:79-115.
- [9] Leong JW, Dore ND, Shelley K, Holt EJ, Laing IA, Palmer LJ, LeSouef PN. The elimination half-life of urinary cotinine in children of tobacco-smoking mothers. *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:287-90.
- [10] Benowitz NL, Jain S, Dempsey DA, Nardone N, St Helen G, Jacob P 3rd. Urine Cotinine Screening Detect Nearly Ubiquitous Tobacco Smoke Exposure in Urban Adolescents. *Nicotine Tob Res* 2016. doi: 10.1093/ntr/ntw390. [Epub ahead of print]

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

Évolution du paysage des Maladies Rares en France, les PNMRs

A. Chevrier*

*Chef de Projet Maladies Rares. DGOS. Ministère des affaires sociales et de la santé.
14 Avenue Duquesne, 75350 Paris 07 SP, France*

1. Qu'est-ce qu'une Maladie Rare ?

Une maladie est dite rare quand elle touche moins de 5 personnes sur 10 000.

6 000 à 8 000 maladies rares sont dénombrées.

Environ 80 % des maladies rares ont une origine génétique.

« Des signes cliniques inhabituels, un ensemble incohérent de symptômes, une apparition dans l'enfance ou à l'âge adulte, les maladies rares déconcertent autant les médecins qu'elles isolent les malades. Pourtant, les maladies rares évoluent, il est maintenant possible de faire un diagnostic précoce, de réaliser une prise en charge adaptée et de rompre l'isolement des familles. »

2. Une politique innovante pour les Maladies Rares en France

L'errance diagnostique, c'est-à-dire la période au cours de laquelle un diagnostic pertinent se fait attendre ou n'est pas posé, est d'une durée moyenne de 4 ans, en dépit de réelles avancées. Pourtant, une prise en charge adaptée permet souvent d'améliorer la survie et la qualité de vie des personnes malades et de leur entourage, y compris dans le secteur médico-social (c'est-à-dire les personnes dépendantes et/ou handicapées).

Les intervenants dans le domaine des maladies rares – dont les associations de personnes malades – collaborent et se coordonnent autour de plans nationaux successifs.

Promue par deux plans nationaux successifs, une organisation nationale très structurée, constituée par les centres de référence maladies rares (CRMR) et par les 23 filières de santé maladies rares (FSMR), soutient l'ensemble des initiatives dans ce domaine. Elle favorise des parcours de santé lisibles, diminuant ainsi les délais conduisant à un diagnostic. Car devant des signes cliniques inhabituels et/ou un ensemble incohérent de symptômes, évoquer une maladie rare doit devenir un réflexe pour les professionnels de santé. Très concrètement porté par cette organisation, l'effort en matière de recherche clinique, translationnelle et fondamentale assure à la France un positionnement exemplaire au niveau international, dans le domaine des maladies rares.

Le 3^e Plan National Maladies Rares (PNMR) en cours d'élaboration reconduit cette ambition au service des personnes malades.

Pour l'édition 2017 de ce congrès, une session plénière Maladies Rares est proposée au Collège de la Société Française de Pédiatrie. Cette session a été construite afin d'informer les pédiatres du plan national, des structures existantes, des préconisations de médecins spécialistes lorsqu'ils font face à des malades rares. Des outils pragmatiques d'aide à la prise en charge seront exposés par Orphanet. Les associations de malades atteints de maladies rares ont également été associées car leur témoignage contribuera à apporter les réponses attendues par chacun.

*Correspondance :
anne.chevrier@sante.gouv.fr

Orphanet : comment, pourquoi, pour qui ?

A. Rath*, M. Hanauer, A. Olry, V. Lanneau, S. Maiella, C. Gueydan, M. Arles Soler, C. Rodwell, M. Alfaro, A. Gourdin, S. Janmaat, D. Kelly, C. Gonthier, H. Loughi, A. Perrin, S. Nguengang-Wakap, B. Donadille, S. Höhn, M. Daniel, S. Pavan, J.-S. Giraudet Le Quintrec, N. Barr, M.-M. Varin, S. Havrylenko, E. Maxime, M. Ferrère, F. Sauvage, Q. Laurent, V. Salamon, D. El Moustaine

INSERM, US14 – Orphanet, Plateforme Maladies Rares, 96 rue Didot, 75014 Paris, France

1. Introduction

Orphanet (www.orpha.net) est une ressource unique, rassemblant et améliorant la connaissance sur les maladies rares, afin de faciliter et perfectionner le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patients atteints de maladies rares. On dénombre environ 6 000 maladies rares dont environ trois quarts sont d'origine génétique ; autour de 75 % de ces maladies touchent des enfants. En Europe, une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2 000.

L'objectif d'Orphanet est de fournir des informations de haute qualité sur les maladies rares et de permettre le même accès à la connaissance pour toutes les parties prenantes. Orphanet développe également la nomenclature d'Orphanet sur les maladies rares (numéros ORPHA), essentielle à l'amélioration de la visibilité des maladies rares dans les systèmes d'information de santé et de recherche.

Orphanet a été créé en France par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) en 1997. Cette initiative est devenue un effort européen à partir de l'an 2000, financée par des contrats de la Commission européenne : Orphanet s'est progressivement transformé en un Consortium de 40 pays, répartis en Europe et à travers le monde.

Au cours des 20 dernières années, Orphanet est devenu la source d'information de référence sur les maladies rares. En tant que tel, Orphanet s'engage à faire face aux nouveaux défis résultant d'un paysage politique, scientifique et informatique évoluant rapidement. En particulier, il est primordial d'aider tous les publics à accéder à une information de qualité parmi la pléthore d'information disponible en ligne, de donner les moyens d'identifier les patients atteints d'une maladie rare et de contribuer à générer des connaissances en produisant des données scientifiques massives, réutilisables et informatisables.

2. Orphanet : au service de la communauté maladies rares en France et à l'internationale

Le travail d'Orphanet tend à atteindre trois buts principaux : améliorer la visibilité des maladies rares, fournir une information de haute qualité sur les maladies rares, et contribuer à générer des connaissances sur les maladies rares.

Dans une communauté mondiale, il est nécessaire que nous puissions nous comprendre les uns les autres, bien que nous ne parlions pas la même langue. Une nomenclature stable et reliée à d'autres terminologies internationales est donc essentielle. Afin d'améliorer la visibilité des maladies rares dans les systèmes d'information, Orphanet a développé et continue à entretenir une nomenclature des maladies rares unique et multilingue, autour de laquelle le reste de notre base de données relationnelle est structurée. Chaque maladie reçoit un numéro ORPHA unique (code ORPHA) : l'intégration de cette nomenclature dans les systèmes d'information de santé et de recherche est essentielle afin d'assurer la visibilité des maladies rares. Cette nomenclature est alignée sur d'autres terminologies : OMIM, CIM (ICD), SNOMED-CT, MedDRA, UMLS, MeSH, GARD. Ce référencement croisé est une étape clé vers l'interopérabilité des bases de données.

Les patients atteints de maladies rares sont éparpillés dans le monde entier, tout comme le sont les experts en maladies rares. Orphanet apporte de la visibilité aux experts et aux patients en fournissant un accès à un annuaire de services experts par maladie dans 40 pays, tels que des centres d'expertise, des laboratoires, des tests diagnostiques, des associations de patients, des projets de recherche et des essais cliniques. Ces données favorisent la construction de réseaux, combattent l'isolement et aident à mettre en avant les références appropriées. Orphanet s'appuie sur l'expertise de professionnels du monde entier pour fournir des données scientifiques sur les maladies rares (relation gène-maladie, épidémiologie, caractéristiques phénotypiques, indexation avec les conséquences fonctionnelles de la maladie, etc.). De plus, Orphanet produit une encyclopédie des maladies rares disponible gratuitement en ligne. Celle-ci est traduite progressivement dans les 7 langues de la base de données (anglais, français, espagnol, italien, allemand, néerlandais, portugais) avec pour le moment des textes également disponibles en polonais, grec, slovaque, finlandais et russe. Orphanet produit également des textes sur les handicaps associés aux maladies rares conte-

*Correspondance :
ana.rath@inserm.fr

nant des informations susceptibles d'aider les professionnels du handicap dans leur travail d'évaluation et d'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares. Orphanet intègre et fournit un accès à des informations de qualité produites dans le monde entier, telles que des recommandations de pratique clinique et des informations à destination du grand public.

Dans le but de développer et organiser les données scientifiques de sa base de données, Orphanet travaille avec des experts provenant du monde entier, allant des professionnels de soins de santé et des chercheurs, jusqu'à des représentants de patients et des professionnels du secteur médico-social. La richesse et l'organisation des données d'Orphanet permettent de générer des connaissances additionnelles, aidant à assembler des données qui peuvent parfois ressembler aux pièces d'un puzzle insoluble. L'intégration de ces données ajoute de la valeur et les rend interprétables. Orphanet fournit des standards pour l'identification des maladies rares, notamment *via* la nomenclature d'Orphanet, un outil fondamental pour l'interopérabilité. Orphanet fournit des données intégrées et réutilisables, essentielles pour la recherche sur la plateforme www.orphadata.org, et qui forment un vocabulaire structuré pour les maladies rares, l'Ontologie Orphanet des maladies rares (Orphanet Rare Disease Ontology ; ORDO). Ces ressources contribuent à améliorer l'interopérabilité des données sur les maladies rares dans le monde entier et à travers les domaines des soins de santé et de la recherche. Elles sont intégrées à plusieurs projets et infrastructures bio-informatiques dans le monde afin d'améliorer le diagnostic et le traitement. Orphanet s'engage à collaborer avec des partenaires du monde entier afin d'aider à rassembler les pièces de ce puzzle. Le site Orphanet est disponible en 7 langues (français, anglais, italien, allemand, espagnol, portugais et néerlandais) et il est visité 13 million fois par an, venant d'environ 230 pays, avec environ 47 millions pages vues en 2016. L'information dans Orphanet est également disponible à partir de deux applications mobiles : Orphanet et Orpha Guides. L'enquête annuelle des utilisateurs d'Orphanet (janvier 2016) montre que 45 % des utilisateurs répondant à l'enquête sont des professionnels de la santé, et 26 % sont des patients et leur entourage. Les autres utilisateurs sont des chercheurs, des décideurs politiques, des industriels et des étudiants. Orphanet est donc une ressource utilisée par toutes les parties prenantes de la communauté maladies rares.

L'infrastructure et les activités de coordination sont financées conjointement par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), la Direction générale de la santé (DGS) et la Commission européenne, à travers RD-Action (677024), une action conjointe du 3^e Programme de santé de l'Union européenne. Certains services sont financés spécifiquement par d'autres partenaires. Les activités nationales d'Orphanet sont financées par des institutions nationales et/ou des contrats spécifiques.

3. Conclusion

Orphanet est une ressource riche en informations et données sur les maladies rares, surtout en termes de documents référencés. Il est également la seule ressource disponible capable d'établir un lien entre les maladies, l'information textuelle existante à leur sujet et les services appropriés pour les patients, chercheurs, professionnels de santé et décisionnaires. De plus, le contenu de la base de données Orphanet est robuste et validé par des experts, mis à jour régulièrement et faisant l'objet d'un contrôle qualité. Ces caractéristiques uniques font d'Orphanet un outil essentiel pour les différentes parties prenantes, en particulier les professionnels de santé et les chercheurs, en leur permettant de suivre l'évolution constante des connaissances sur les maladies rares.

Clause de non-responsabilité

Cette publication fait partie du projet / Action Conjointe « 677024 / RD-ACTION » qui a reçu un financement de la part du Programme de Santé de l'Union Européenne (2014-2020). Le contenu de cette publication représente les opinions des auteurs uniquement, et en est sa seule responsabilité. Il ne peut pas être considéré comme reflétant la position de la Commission européenne et/ou de l'Agence exécutive pour les consommateurs, la santé, l'agriculture et l'alimentation ou de tout autre organisme de l'Union européenne. La Commission européenne et l'Agence déclinent toute responsabilité pour l'usage qui pourrait être fait des informations qu'il contient.

Les maladies rares sur le terrain, la vision de l'expert médical

D. Morin*

Néphrologie Pédiatrique, Centre de référence des maladies rénales rares du sud-ouest (SORARE), Animateur de la Filière de santé Maladies rénales rares ORKiD, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, 34295 Montpellier cedex 15, France

1. Introduction

Une maladie est dite « rare » si elle concerne moins de 1 personne sur 2000. On dénombre actuellement plus de 7000 maladies rares différentes, ce chiffre étant en augmentation régulière du fait de la baisse parallèle du nombre de maladies orphelines. Les trois quarts de ces pathologies ont un début pédiatrique avec une expression parfois anténatale. On manque cependant de données épidémiologiques précises pour la grande majorité de ces pathologies.

Le diagnostic et la prise en charge des maladies rares concernent donc directement les pédiatres. Différentes problématiques sont à envisager. Il s'agit : de savoir reconnaître une maladie rare, en affirmer le diagnostic, assurer une prise en charge thérapeutique adaptée, optimiser la prise en charge médico-sociale, permettre une transition réussie vers la médecine d'adultes, travailler en liens étroits avec les associations de patients, favoriser la recherche dans ce domaine, etc.

2. Reconnaître une maladie rare

Limiter l'errance diagnostique est bien sur un des objectifs principaux des différents plans maladies rares qui ont été mis en place. Les associations de patients sont particulièrement sensibilisées à ce problème. Cette difficulté de diagnostic varie de façon importante selon l'expression phénotypique de la pathologie. Pour les différents champs de maladies rares existants, un point commun réside dans la chronicité des signes et un risque d'aggravation avec le temps. Un suivi adapté et régulier des enfants par leur médecin représente certainement une garantie pour faire la part des choses entre une pathologie « courante » et une pathologie plus complexe, chronique, et potentiellement rare.

L'existence de liens étroits « Ville – Ville » « Ville – Hôpitaux » et de réseaux entre les hôpitaux (centres de proximité – centres de compétences – centres de référence) doit représenter une garantie d'accès à une expertise permettant de limiter le temps entre l'apparition des premiers signes et l'évocation du diagnostic. Il faut bien sûr que ces réseaux soient connus des acteurs de terrain, les Filières de Santé Maladies rares (FSMR) ont un rôle à jouer pour la visibilité et la connaissance des réseaux de soins existants.

3. Affirmer un diagnostic

Dans certains cas, l'affirmation du diagnostic est relativement simple (quand il est évoqué) car basée, outre l'anamnèse et l'examen clinique, sur des examens biologiques et/ou radiologiques d'accès faciles. Dans de nombreux autres cas, seules les données d'analyses génétiques permettront d'affirmer un diagnostic et de préciser à la fois un conseil génétique et/ou une prise en charge adaptée à un diagnostic génétique précis. Près de trois quarts des maladies rares ont en effet une origine génétique. Les demandes de diagnostic génétique augmentent régulièrement et le nombre de gènes à analyser également. On assiste aussi à une évolution des techniques et capacités de séquençage mais dont l'analyse et l'interprétation des résultats se complexifie (polymorphismes, variants) ce qui rend très difficile le travail des laboratoires de diagnostic. C'est certainement un point sur lequel des efforts d'organisation doivent être portés afin de bien savoir « qui fait quoi » sur le territoire pour tel ou tel groupe de pathologies et permettre de répondre dans des délais raisonnables à des demandes fondées des patients et de leurs médecins.

4. Assurer une prise en charge thérapeutique adaptée

Depuis 2006, les centres de références « maladies rares » ont la responsabilité de produire les Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins (PNDS). Ces documents élaborés par un collège d'experts et hébergés sur le site de la Haute Autorité de Santé sont un guide de bonnes pratiques pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des maladies rares. Leur nombre est

*Correspondance :
d-morin@chu-montpellier.fr

encore insuffisant. C'est un des rôles des FSMR que de favoriser leur rédaction par le Centres de référence et faire connaître leur existence. D'autres outils se mettent en place pour les cas les plus complexes telles les réunions de concertations pluridisciplinaires, la télémédecine.

L'accès à certaines thérapeutiques spécifiques reste compliqué (médicaments orphelins, délivrance par ATU, absence d'AMM, problème de formes galéniques inadaptées à l'enfant...). Le développement de protocoles de recherche clinique et translationnels innovants est également essentiel pour l'élaboration de nouvelles stratégies de traitement. Ils ne peuvent exister que par la participation d'un nombre suffisant de patients et se font le plus souvent dans le cadre d'études multicentriques. D'où l'importance des bases de données épidémiologiques et des cohortes de suivi des patients dont la constitution et la pérennité sont prioritaires.

5. Optimiser la prise en charge médico-sociale

Pour de nombreux enfants et leurs familles, les maladies rares ont un retentissement dans la vie de tous les jours du fait de la pathologie elle-même, des troubles du développement et handicaps qu'elle entraîne et du fait de la lourdeur des traitements et prises en charge multidisciplinaires nécessaires. Les Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH) centralisent les demandes pour les différentes aides prévues. Les liens avec l'Éducation Nationale sont également nécessaires et se font par la mise en place des Projets d'Accueil Individualisés (PAI). Différentes aides à la scolarisation existent (AVS, SASPAD...). On constate cependant souvent une complexité des procédures à suivre, une inadaptation des formulaires à remplir par le médecin (un seul type pour toutes les pathologies.), une certaine inégalité de traitement des demandes d'un département à l'autre. Il y a là aussi un travail important à faire pour la sensibilisation et l'information des administrations impliquées. C'est également le rôle des FSMR que d'aider à la diffusion des informations et des besoins des patients au plus près des acteurs de terrain.

6. Permettre une transition réussie vers la médecine d'adulte.

Si la prise en charge d'enfants atteints de maladies rares est relativement fréquente en pédiatrie, c'est moins le cas pour nos collègues médecins pour adultes. Ce transfert doit donc être préparé par une période de transition qui va pouvoir s'étaler sur

plusieurs mois ou année. L'objectif est de garantir aux patients et à leur famille une continuité dans leur prise en charge tant sur le plan médical que médico-social. Cela passe par des formations et informations adaptées à cette problématique et par la mise en place de programmes de transition spécifiques basés sur l'existence de liens étroits entre les équipes médicales concernées au niveau local. La continuité de la prise en charge médico-sociale à l'âge adulte peut également être problématique.

7. Travailler en liens étroits avec les Associations de patients

Les Associations de patients ont joué (et continuer à assurer) un rôle décisif dans la mise en place des différents plans nationaux maladie rares en insistant en particulier sur la nécessité de limiter l'errance diagnostique, de rendre visible pour tous (patients et médecins) les réseaux de soins et de développer la recherche. Les patients peuvent également avoir un rôle important dans le domaine de l'éducation thérapeutique par la mise en place de programme de type « patients experts ». Étant donné la rareté de certaines maladies rares, cette expertise acquise par des patients peut être d'une aide considérable dans le cadre de projets d'éducation thérapeutiques validés et évalués.

8. Conclusion

Après les Plans National Maladies Rares 1 et 2, un troisième plan va être lancé (PNMR3). Il prendra certainement en compte les remarques et recommandations faites par le Haut conseil de santé Public et l'HCERES qui ont évalué récemment les apports du PNMR2 et les progrès qui restent à réaliser pour améliorer l'ensemble des aspects de la prise en charge des patients et familles concernées.

Pour aller plus loin

- [1] Protocoles Nationaux de Diagnostic et de soins : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds
- [2] Haut Conseil de Santé Public : Évaluation du plan national maladies rares 2, 2011-2016 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=558>
- [3] Alliances Maladies Rares : <http://www.alliance-maladies-rares.org/>
- [4] Fondation Maladies Rares : <http://fondation-maladiesrares.org/>

Bronchiolite aiguë : prise en charge en hospitalisation à domicile (HAD)

M. Lorrot^{1,4,5,*}, I. Naiim Habib¹, E. Gorgiel¹, E. Gasq², A. Foureau³, I. Melki¹, A. Faye^{1,4,5}, E. Gatbois³

¹Service de pédiatrie générale, Hôpital Robert Debré (AP-HP), Paris, France

²Service d'hospitalisation à domicile pédiatrique (APHP), Paris, France

³Coordination des soins, Hôpital Robert-Debré, (AP-HP) Paris, France

⁴Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75019 Paris, France

⁵URMS 1123 ECEVE, F-75019 Paris, France

La bronchiolite aiguë est une infection virale entraînant une dyspnée expiratoire chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans. L'agent infectieux le plus fréquent est le virus respiratoire syncytial (VRS) responsable d'épidémie automno-hivernale. En France, chaque année, la bronchiolite touche 460 000 nourrissons. Son impact en terme de santé publique est important. En France, en 2009, le taux d'hospitalisation pour bronchiolite a été estimé à 35,8 pour 1000 nourrissons âgés de moins de 1 an. Ainsi, la bronchiolite aiguë constitue le motif principal d'hospitalisation des nourrissons pendant l'hiver entraînant une saturation des services de pédiatrie [1,2].

La durée moyenne d'hospitalisation pour bronchiolite est de 3,3 jours aux États-Unis [3] et de 4,3 jours en France [4]. La principale cause d'hospitalisation et de la prolongation de l'hospitalisation est l'hypoxie avec la nécessité d'une oxygénothérapie [3,5-7]. L'hospitalisation prolongée peut être pourvoyeuse de gastro-entérite aiguë nosocomiale augmentant la morbidité, la durée de séjour et le coût de l'hospitalisation [8].

L'équipe de l'hôpital pédiatrique de Denver a publié plusieurs études rapportant leur expérience de prise en charge à domicile pour bronchiolite aiguë. La première étude compare deux types de prise en charge après 8 heures d'observation aux urgences. Trente-sept enfants ont poursuivi leur oxygénothérapie à domicile et 39 patients ont poursuivi leur oxygénothérapie en hospitalisation classique. Cette étude a montré une faible incidence des complications survenant chez les nourrissons pris en charge au domicile avec une seule réadmission pour dégradation respiratoire [9]. Une étude rétrospective, effectuée par la même équipe a montré que, pour 4194 enfants pris en charge pour une bronchiolite entre 2005 et 2009, 1162 (28 %) ont été hospitalisés et 649 (15 %) ont reçu de l'oxygène à domicile. Les enfants pris en charge à domicile n'ont pas eu besoin de plus d'admission

en réanimation et, sur cette période, les hospitalisations pour bronchiolite ont diminué de 40 à 31 % des enfants [10]. Cette organisation a permis l'augmentation des patients sortant après 24 heures d'hospitalisation de 20 à 38,4 % entre 2009 et 2011 sans augmentation des consultations aux urgences ni des réadmissions (6 % pour les enfants avec de l'O₂ à domicile) et avec une diminution des coûts de prise en charge [3].

À l'hôpital Robert Debré, depuis 2012, dans le cadre d'un plan nommé EPIVER, un partenariat avec l'Hospitalisation à Domicile de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (HAD de l'AP-HP) a mis en place, durant l'épidémie hivernale de bronchiolite, une « cellule HAD bronchiolite » permettant la poursuite de l'hospitalisation en HAD de certains nourrissons initialement hospitalisés pour une bronchiolite. L'enfant peut ainsi bénéficier à son domicile de ses traitements dont l'oxygène. Cette organisation répondait aux besoins d'aval de l'hôpital Robert Debré durant l'épidémie hivernale de bronchiolite en libérant des places d'hospitalisation.

Sur les deux premières saisons hivernales, 471 nourrissons ont été hospitalisés pour une bronchiolite dans le service de pédiatrie générale et 54 patients (11,5 %) ont été pris en charge en HAD pour la poursuite de leurs soins. La moyenne d'âge des patients pris en charge par l'HAD bronchiolite était de 3,8 mois (entre 3 semaines et 13 mois). Le délai moyen d'hospitalisation avant le transfert en HAD était de 4,9 jours (de 1 jour à 17 jours). En ce qui concerne les soins administrés en HAD, 73 % des patients ont bénéficié d'une oxygénothérapie nasale avec des lunettes et 52 % des patients ont reçu des nébulisations de sérum salé hypertonique 3 %. Tous les nourrissons ont reçu au moins une visite médicale à domicile et, en moyenne, 5 visites à domicile par une puéricultrice. Il y a eu 2 réadmissions dans un service hospitalier classique pour majoration des signes de lutte respiratoire et 2 consultations aux urgences (pour une otite moyenne aiguë et une fièvre). Il n'y a pas eu de passage en réanimation, ni d'appel du SAMU au domicile pour ces enfants. La durée moyenne de séjour en HAD était de 6,6 jours (de 1 à 33 jours). La satisfaction des parents a été évaluée pendant l'hiver 2013-2014 avec 98 % des parents satisfaits de cette prise en charge. Cette expérience menée initialement exclusivement en partenariat avec l'hôpital Robert Debré, a montré que la prise en charge en HAD, pour la

*Correspondance :
mathie.lorrot@aphp.fr

poursuite de l'oxygénothérapie de certains nourrissons initialement hospitalisés pour une bronchiolite aiguë représente une alternative intéressante à l'hospitalisation conventionnelle.

Ce partenariat a pu s'étendre depuis 2 ans avec les autres services de pédiatrie générale et de néonatalogie des hôpitaux de l'AP-HP avec la prise en charge en HAD de 400 nourrissons sur les 5 saisons épidémiques. Les principales indications de transfert en HAD de ces nourrissons initialement hospitalisés sont :

- les bronchiolites oxygène-dépendantes chez des enfants présentant un état clinique stabilisé avec une autonomie alimentaire (prise d'au moins 50 % de la ration alimentaire).
- des crises d'asthme sévères oxygène-dépendantes.
- des infections nécessitant une antibiothérapie parentérale (pyélonéphrites ou infections néonatales).

Les critères d'exclusion du transfert en HAD de ces nourrissons sont la présence d'une diarrhée associée, d'un état respiratoire instable et/ou aspect toxique de l'enfant, d'une assistance alimentaire en lien avec la décompensation respiratoire, du refus des parents ou de la domiciliation hors du secteur couvert par l'HAD.

La sécurité de ce système réside dans la médicalisation 24heures/24 avec une astreinte pédiatrique, de cette prise en charge à domicile avec l'intervention d'infirmiers et/ou de kinésithérapeute à domicile jusqu'à 3 visites à domicile par jour. Ce type de prise en charge est sécuritaire et a été évaluée comme très satisfaisante par les parents des enfants concernés.

Ce modèle d'intervention réactif et médicalisé des équipes d'HAD pédiatriques est à développer afin de permettre la poursuite des soins au domicile d'enfants initialement hospitalisés mais dont les soins peuvent être poursuivis à leur domicile (antibiothérapie parentérale, certaines décompensation respiratoires, certains soins chirurgicaux). Les bénéfices de cette pratique restent à évaluer notamment concernant la diminution de la survenue des infections nosocomiales et l'impact sur la santé publique, notamment en évaluant les coûts d'une telle prise en charge.

Références

- [1] Che D, Caillère N et Josseran L. Surveillance et épidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. *Archives de Pédiatrie* 2008;15:327-28.
- [2] Grimprel E. Epidémiologie de la bronchiolite du nourrisson en France. *Archives de Pédiatrie* 2001;8:835-925.
- [3] Sandweiss DR, Mundorff MB, Hill T, et al. Decreasing hospital length of stay for bronchiolitis by using an observational unit and home oxygen. *JAMA Ped* 2013;167:422-28.
- [4] Che D, Nicolau J, Bergounioux J et al. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France : bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Archives de Pédiatrie* 2012;19:700-706.
- [5] Flett KB, Breslin K, Braun PA, et al. Outpatient course and complications associated with home oxygen therapy for mild bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;133:769-75.
- [6] Corneli HM, Zorc JJ, Holubkov R et al. Clinical characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatric Emergency Care* 2012;28:99-103.
- [7] Sandweiss DR, Corneli HM, Kadish HA et al. Barriers to discharge from a 24-hour observation unit for children with bronchiolitis. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:892-96.
- [8] Le Roux P, B Marshall, F Toutain et al. Infections nosocomiales virales dans un service de pédiatrie: l'exemple des gastroentérites à rotavirus et des bronchiolites à VRS. *Archives de Pédiatrie* 2004;11:908-15.
- [9] Bajaj L, Turner CG, Bothner. J A Randomized Trial of Home Oxygen Therapy from the emergency department for acute bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;117:633-40.
- [10] Healstead S, Roosevelt G, Deakynne S, Bajaj L. Discharged on supplemental oxygen from an emergency department in patients with bronchiolitis. *Pediatrics* 2012;129:e 605-1.

Le nouveau-né en hospitalisation à domicile (HAD)

N. Montjoux-Régis*, I. Glorieux, C. Casper

Unité de Néonatalogie, Hôpital des Enfants, 330 avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse Cédex 9, France

1. Introduction

Les nouveau-nés malades ou prématurés sont le plus souvent hospitalisés dans des unités traditionnelles, séparés de leur famille. Cette hospitalisation est parfois longue et le retour à domicile est souvent vécu avec anxiété par les familles. Les critères habituels de sortie de néonatalogie sont la stabilité thermique et cardio-respiratoire, les capacités parentales à prendre en charge ce nouveau-né fragile et l'autonomie alimentaire [1-3]. Cependant, une autre manière de prendre en charge ces nouveau-nés en fin d'hospitalisation est possible, dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD) [4,5]. Dans les pays scandinaves, une sortie alors que l'autonomie alimentaire n'est pas encore acquise est habituelle et permet un retour à domicile plus précoce [6,7].

Une HAD pour les nouveau-nés dépendant de l'unité de néonatalogie existe au CHU de Toulouse depuis mai 2008 [8]. Les objectifs de cette structure sont :

- de soutenir le lien parents / enfants et de diminuer le temps de séparation ;
- d'améliorer la transition vers une prise en charge ambulatoire : unités de PMI, médecins libéraux, réseaux de suivi ;
- de favoriser l'allaitement maternel au vu de ses bénéfices santé : soutenir les allaitements des bébés de petit poids ou immatures, réaliser à domicile la transition alimentation sur sonde entérale - tétée ;
- de réduire le coût et la durée de l'hospitalisation traditionnelle et de libérer des lits d'hospitalisation.

2. Quelles conditions sont nécessaires pour une prise en charge à domicile en toute sécurité ?

2.1. Un cadre réglementaire

La circulaire DHOS/O n° 2004-44 du 4 février 2004 mentionne l'HAD à la suite d'une hospitalisation en néonatalogie [9]. Elle en définit les missions, les conditions de prise en charge et les indications. Une des orientations du SROS 2012/2017 de notre région est de conforter l'offre d'HAD pour les nouveau-nés.

2.2. Une philosophie de soins centrée sur le nouveau-né et sa famille dès la naissance de l'enfant

L'ouverture de l'HAD doit faire suite à l'implantation de soins centrés sur l'enfant et sa famille comme le NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program) permettant aux parents de s'impliquer dans les soins et de comprendre le comportement de leur enfant. Une possibilité d'accueil parents enfants sans séparation est souhaitable. Ces programmes permettent de soutenir l'apprentissage des tétées selon une approche développementale individualisée.

2.3. Un profil défini de patients, des parents prêts à une prise en charge à domicile

En s'appuyant sur les HAD de néonatalogie des pays scandinaves, nous avons retenu des profils d'enfants pouvant relever de l'hospitalisation à domicile :

- Nouveau-nés prématurés en cours d'autonomisation alimentaire, avec poursuite de la nutrition sur sonde pour assurer une croissance suffisante.
- Nouveau-nés avec une dysplasie broncho-pulmonaire nécessitant une oxygénothérapie, parfois une ventilation non invasive et une prise en charge nutritionnelle.
- Nouveau-nés recevant un traitement anti-infectieux par voie parentérale.

*Correspondance :
montjoux.n@chu-toulouse.fr

- Nouveau-nés présentant des difficultés d'alimentation de causes multiples : cardiaques, neurologiques...
- Nouveau-nés particulièrement vulnérables : hypotrophes, prématurés modérés en cas d'allaitement maternel, de contexte social difficile ou de prise de poids insuffisante.
- Nouveau-né nécessitant une photothérapie en cas d'ictère dont l'acmé a été contrôlée en hospitalisation.
- Nouveau-né à risque ou présentant un syndrome de sevrage.
- Nouveau-né nécessitant des soins spécifiques complexes : soins de stomie, soins de maladie bulleuse...
- Nouveau-nés en soins palliatifs, en lien avec les équipes de ressource régionale en soins palliatifs pédiatriques.

Les conditions requises à l'admission sont les suivantes :

- Les enfants doivent être stables sur le plan cardio-respiratoire et thermique ;
- Ils sont en cours d'apprentissage des tétées, la tétée ayant été observée par un professionnel ;
- Les parents de l'enfant donnent leur accord écrit. Ils ont reçu des informations techniques et ont appris à comprendre le comportement de leur enfant et ses besoins ;
- Les caractéristiques du domicile doivent être compatibles avec une sortie précoce.

L'admission se fait dans un délai rapide de 24 à 72 h. Le médecin traitant (médecin généraliste ou pédiatre) valide ce projet et donne son accord écrit.

2.4. Un lien et un accès illimité à une unité de néonatalogie

Une unité adossée à une unité de néonatalogie permet de disposer de personnel qualifié et de matériel spécifique. Ce fonctionnement permet de garantir la qualité et la continuité des soins, ainsi que des ré hospitalisations rapides si nécessaire.

2.5. Une prise en charge organisée et coordonnée

L'équipe d'HAD est composée d'un médecin coordonnateur néonatalogiste, d'une cadre et d'une équipe de puéricultrices, d'une assistante sociale, d'une psychologue et d'une secrétaire. Les puéricultrices vont au domicile une fois par jour et font un point quotidien avec le médecin. Avant l'admission, elles préparent les familles et s'assurent de leurs compétences. Une consultation pédiatrique par un médecin néonatalogiste prescripteur est réalisée une fois par semaine ou plus si nécessaire. Si nécessaire, l'enfant est réhospitalisé en néonatalogie.

3. Présentation de l'activité de l'HAD de néonatalogie de Toulouse

Chaque année, environ 250 enfants sont admis en HAD. Du 1^{er} au 31 décembre 2016, deux cent quarante-deux enfants, d'âge gestationnel moyen de 34,7 SA (\pm 3) semaines d'aménorrhée (SA) et de poids de naissance moyen de 2160 g (\pm 786) ont été admis. Neuf étaient des très grands prématurés de moins de 28SA, 34 des grands prématurés de 28 SA à 32 SA, 138 des prématurés modérés de 32 à 37SA. La durée moyenne de séjour est de 10 jours. Cent quatre sur 250 soit 43 % ont eu une nutrition sur sonde à domicile. Le taux d'allaitement maternel est de 78 %, celui de l'allaitement maternel exclusif de 59 %.

3.1. Les prématurés alimentés sur sonde naso gastrique à domicile

Parmi les 104 enfants ayant une nutrition sur sonde, 14 sont des nouveau-nés à terme. Quatre vingt dix enfants sont des enfants prématurés avec alimentation sur sonde. Ils ont un âge gestationnel moyen de 33 SA + 3 jours (\pm 2,4) et un poids de naissance moyen de 1830 g (\pm 520 g). À l'admission en HAD, les enfants ont un âge corrigé moyen de 36 semaines + 5 jours (+/-1,8) et un poids moyen de 2307 g (\pm 365 g). À la sortie d'HAD, les enfants ont un âge corrigé moyen de 38 semaines + 2 jours (+/-2.3) et un poids moyen de 2560 g (\pm 393 g). La durée moyenne du séjour en HAD est de 12,4 jours (\pm 4 jours). La sonde naso-gastrique est utilisée en moyenne pendant 6,2 jours. 85 % sont allaités dont 72 % exclusivement.

3.2. Réhospitalisations

Quatorze enfants sur 242 ont été ré-hospitalisés en 2016 (6 %). Deux ont présenté une virose, un a développé des troubles de l'oralité nécessitant une évaluation hospitalière. Un enfant a présenté des complications de sa stomie, 4 enfants ont présenté des malaises sans gravité avec ré hospitalisation pour surveillance, deux ont été opérés de hernies, un enfant présentant une cardiopathie s'est aggravé avec nécessité de surveillance hospitalière, 5 enfants ont nécessité une transfusion sanguine pour anémie du prématuré.

4. Conclusion

Un retour précoce à domicile des nouveau-nés hospitalisés peut se pratiquer dans des conditions de sécurité avec une HAD spécialisée.

Références

- [1] Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high-risk neonate. *Pediatrics* 2008;122:1119-26.
- [2] Altman M, Vanpée M, Cnattingus S, et al. Moderately preterm infants and determinants of length of hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F414-418.
- [3] Korvenranta E, Linna M, Hakkinen U, et al. Differences in the length of initial hospital stay in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2007;96:1416-20.
- [4] Collins CT, Makrides M, McPhee AJ. Early discharge with home support of gavage feeding for stable preterm infants who have not established full oral feeds (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003743.
- [5] Sturm LD. Implementation and evaluation of a home gavage program for preterm infants. *Neonatal Network* 2005;24:21-5.
- [6] Örténstrand A, Waldenström U, Winbladh B. Early discharge of preterm infants needing limited special care followed by domiciliary nursing care. *Acta Paediatr* 1999;88:1024-30.
- [7] Ahnfeldt AM, Stanchev H, Jorgensen HL, et al. Age and weight at final discharge from an early discharge programme for stable but tube-fed preterm infants. *Acta Paediatr* 2015;104:377-83.
- [8] Dupont-Chauvet P, Montjoux-Régis N, Guillois B, Casper C. L'hospitalisation à domicile : une nouvelle façon de soigner les nouveau-nés. Springer 2014 ; chapitre 22
- [9] Circulaire N°DHAOS/O/2004/44 du 4 février 2004 relative à l'hospitalisation à domicile, chapitre III

Les soins palliatifs à domicile

M. Schell*, A. Bertrand, A. Marcault, V. Veyet, M. Cervos, Y. Devaux

HAD Centre Léon Bérard, 1 place Joseph Renaut, 69373 Lyon cedex 08, France

1. Introduction

Les décès d'enfants à domicile sont rares. Selon les données Insee et Atih (Agence technique de l'information sur l'hospitalisation), sur les 4506 enfants de moins de 20 ans décédés en 2014, seul 543 (12 %) sont décédés à domicile et parmi eux, 72 lors d'un séjour en hospitalisation à domicile (HAD) [1]. Sur la même période notre HAD a accompagné > 20 enfants en soins palliatifs et 14 d'entre eux sont décédés à leurs domicile. Ceci représente environ 20 % de l'activité nationale, et nous autorise à exposer notre fonctionnement et à nous questionner autour de ces prises en charges souvent difficiles et délicates.

On peut d'abord s'interroger sur ce faible nombre de décès pédiatriques à domicile. L'enjeu se situe plutôt dans la proposition d'un retour à domicile à des familles hospitalisées dans les services que dans l'inclusion des patients en HAD alors qu'ils sont déjà prise en charge par des libéraux, réseaux ou équipes ressources de soins palliatifs pédiatriques (ERRSPP). En effet, il ne s'agit pas d'inclure tout patient en fin de vie dans une HAD mais de réfléchir sur la trajectoire hôpital-ville en soins palliatifs.

2. Imaginer le domicile comme lieu de prise en charge

Comme le décès d'un enfant fait partie des plus grands traumatismes qu'un parent puisse connaître, changer ou introduire une nouvelle équipe en toute fin de vie restera difficile. La confiance mutuelle nécessaire pour oser et imaginer un retour à domicile est d'autant plus compliquée que l'enjeu est grand. Ne pas attendre la fin de vie (FdV), mais inclure le domicile dans le parcours de soins en amont des soins palliatifs et la fin de vie est certainement une des pistes pour développer les prises en charges palliatives à domicile. Est-ce que les ressources nécessaires pour favoriser le retour à domicile se situent dans un réseau, une ERRSPP ou une HAD ? Cela dépend de chaque situation clinique et des compétences des différentes équipes. Dans notre expérience, il n'y a pas d'obstacles vraiment réels, que ce soit de l'ordre médical et/ou soignant à cette prise en

charge à domicile, mais fréquemment nous nous heurtons à des résistances ou encore à de l'ignorance sur la pertinence de cette prise en charge. C'est l'origine la plus fréquente du maintien des enfants à l'hôpital. Une des clés pour réussir un retour en soins palliatifs se situe probablement dans l'ouverture et la reconnaissance de la compétence de l'autre, dans l'anticipation des éventuelles sorties et dans une bonne collaboration entre les équipes.

3. L'organisation d'une prise en charge à domicile

La rencontre entre l'HAD et l'enfant et sa famille est indispensable pour clarifier les attentes, les craintes, ainsi que le fonctionnement. Maintenir des soignants déjà en place le cas échéant est souvent rassurant et demandé par l'enfant et sa famille. L'échange autour du retour à domicile inclut le questionnement autour de la trajectoire de l'enfant et du maintien ou non à domicile en fin de vie. Clarifier les attentes de l'enfant et de sa famille est indispensable en amont d'une sortie, bien que la prise en charge ultérieure puisse influencer, voire changer les avis notamment concernant le lieu de décès. Par contre ce qui ne changera jamais, c'est que la famille souhaite à juste titre toujours les meilleurs soins pour l'enfant. En cela, l'adaptation thérapeutique doit être aussi rapide et efficace qu'à l'hôpital et le soutien et l'accompagnement à la hauteur des attentes. Sur le plan médical, l'anticipation et la discussion autour des aggravations futures est indispensable [2]. Ceci permet entre autres de clarifier la place et l'information de nos collègues du Samu. Enfin, cette étape doit permettre d'établir des protocoles et prescriptions anticipées et ainsi pouvoir mettre à disposition les médicaments et/ou les appareils en clarifiant leur application le cas échéant. Tout ceci nécessite une bonne connaissance de la pathologie et de ce fait des discussions avec les médecins spécialistes de la pathologie sont à favoriser. Il nous semble évident que cela nécessite également et avant tout des dialogues avec l'enfant et sa famille afin qu'ils comprennent le sens de cette démarche et que celle-ci soit davantage vécue comme rassurante, plus que comme prédictives de difficultés futures.

D'autres enjeux majeurs, malgré toutes les incertitudes, orientent nos objectifs :

- trouver l'équilibre entre l'organisation logistique nécessaire et le respect du domicile,
- élaborer un projet commun tout en clarifiant la place et le rôle de chacun,

*Correspondance :
matthias.schell@ihope.fr

- accompagner le vécu de l'enfant et sa famille en temps réel, tout en anticipant les probables complications futures,
- prendre son temps pour l'élaboration du projet et rester cependant réactif et efficace car les phases stables sont rarement prolongées.

4. HAD suite de soin ou vraie alternative à l'hôpital conventionnel ?

Compte tenu des enjeux d'une telle prise en charge, la création d'un réseau autour de l'enfant et sa famille est nécessaire. La simple prescription, même anticipée, ne suffira pas pour satisfaire les attentes. Dans notre fonctionnement nous proposons une réunion de mise en place, au cabinet soit du médecin traitant soit des IDE libérales pour parler des enjeux actuels, des symptômes à surveiller, du rôle et de la disponibilité de chacun (médecin traitant, IDE, Kiné, Pharmacien, HAD...) ainsi que des représentations des soignants concernant cette prise en charge, les SPP et une éventuelle FdV à domicile. Il nous semble en effet plus opportun de discuter entre professionnels, en dehors du cadre familial, afin de faciliter un échange libre (craintes, limites, représentations etc. de chacun) et l'expression de sentiments, voire des émotions. Notre équipe apporte un savoir-faire (gestion des symptômes) et un savoir être (accueil, accompagnement, cheminement etc.) alors que les soignants libéraux apportent souvent une expertise concernant les soins à domicile et une bonne connaissance familiale, l'un et l'autre très précieux. Avec tous ces prérequis, une prise en charge à domicile est souvent réalisable, mais l'enjeu se situe, à notre avis, davantage dans la difficulté du maintien à domicile que dans la mise en place

initiale. Il faut s'équiper pour tenir dans la durée. En effet, malgré les protocoles anticipés, des évolutions imprévues, des adaptations ou des changements thérapeutiques rapides, vont souvent s'imposer en SPP. Si l'enfant et sa famille doivent à ce moment-là retourner à l'hôpital pour équilibrer ou changer le traitement, et renouveler les trajets autant que nécessaire, l'HAD sera alors perçue comme une équipe qui permet une suite pour des soins, mais ne remplit pas le rôle demandé par les familles, celui d'être aussi performant et réactif que l'hôpital. Tôt ou tard l'enfant restera à l'hôpital. Si en accord avec le service référent et en toute transparence, l'HAD adapte et complète le traitement, prend des décisions en temps réel, et assure la qualité de transmissions, alors le maintien devient possible. Pour cela, une bonne maîtrise de gestion des symptômes et de pharmacologie pédiatrique est indispensable. La démarche d'accompagnement, quant à elle, ne doit pas être ignorée. Elle fait partie intégrante de ce dispositif. C'est seulement en réunissant l'ensemble de ces exigences, qu'une passation de confiance de la famille et des hospitaliers envers ce dispositif sera réelle. Elle pourra alors assurer une bonne prise en charge palliative et le maintien à domicile jusqu'au décès, si tel est le projet de l'enfant et sa famille.

Références

- [1] Rotelli-Bihet L, Boimond N, Henry F et al. Fin de vie des enfants à domicile : enquête exploratoire sur les services d'hospitalisation à domicile et focus group de professionnels du domicile. *Médecine palliative* 2016;15:252-60.
- [2] Schell M, Marec-Bérard P, Glastre C et al. L'anticipation de la non-réanimation en soins palliatifs pédiatriques à domicile : le Samu comme partenaire de soin ? *Bull Cancer* 2009;96:S29-S35.

Comment gérer la néophobie ?

A. Bocquet*

3 Ch. de l'étang, 25048 Besançon cedex, France

1. Définitions

La néophobie signifie la crainte ou le refus d'aliments nouveaux. Cette peur éprouvée par l'omnivore face à des aliments inconnus est un mécanisme adaptatif, une protection vis-à-vis d'une éventuelle toxicité. Les aliments nouveaux suscitent de manière universelle des réticences chez l'enfant. Le rejet ne se produit pas lors de la dégustation mais auparavant par la vue, l'odeur, le toucher des aliments. Ce comportement ne constitue pas un trouble du développement, mais correspond à une phase normale de ce développement, avec une influence génétique possible.

La néophobie se manifeste aussi par le refus d'aliments acceptés antérieurement avec restriction du registre alimentaire (principalement : légumes, fruits, poissons) alors que les aliments à forte densité calorique, certaines viandes et les aliments sucrés restent appréciés. L'enfant est attiré par les aliments doux et denses et refuse les aliments forts et peu denses : il sait associer l'aspect de l'aliment et son caractère plus ou moins rassasiant dès 2 ou 3 ans [1].

La néophobie débute vers 18 mois et se manifeste principalement entre 2 et 6 ans. Puis la néophobie et la sélectivité s'atténuent progressivement [1]. La néophobie est très fréquente chez l'enfant (77 %) avec 3 degrés : 1) l'enfant demande à goûter avant de consommer ou non le plat ; 2) il accepte de goûter sous la contrainte, mais sans modifier son point de vue initial ; 3) il refuse catégoriquement de goûter des produits nouveaux (véritable phobie) [2].

Le picky-eater (mangeur difficile) est hyper-sélectif et ne mange qu'un seul type d'aliments (sans fruits et légumes) avec un risque de carences et de ralentissement de croissance, source de stress et d'anxiété chez les parents [3]. Ce comportement pathologique, durable, est lié à une grande anxiété et une forte sensibilité aux informations sensorielles [4]. La défensive tactile est une réaction exagérée qui entraîne le retrait de la sensation d'être touché, soit par une personne, soit par quelque chose, normalement considérées inoffensives. Les picky-eaters sont moins susceptibles de consommer des plats d'aliments mélangés. Une phobie peut aussi être une cause de sélectivité, la peur de l'étouffement par exemple.

La néophobie et le picky-eating sont des constructions théoriquement connexes mais comportementalement différentes. La néophobie fait partie mais ne tient pas compte de l'intégralité du profil de comportement du picky-eater.

2. Prévention

Le bébé est exposé in utero à divers composés aromatiques, par la déglutition du liquide amniotique, en fonction de l'alimentation de sa mère : cette exposition favorise l'acceptabilité ultérieure d'aliments porteurs de ces arômes [5]. L'alimentation des femmes enceintes doit être très diversifiée.

L'enfant au biberon reçoit un lait à goût constant, alors que l'enfant allaité est familiarisé avec différents arômes selon l'alimentation de sa mère : une grande diversité alimentaire lui est conseillée [6]. Le goût du lait artificiel peut influencer les préférences gustatives ultérieures, et cette exposition aromatique précoce peut influencer les préférences alimentaires pendant très longtemps [7].

À l'âge de la diversification les aliments dont les arômes ont déjà été rencontrés in utero ou lors de l'allaitement sont mieux acceptés. Si l'ingestion d'un nouvel aliment n'entraîne pas d'effets indésirables, il sera considéré comme non toxique et sera davantage consommé ultérieurement, selon la notion de « sécurité apprise » [8]. L'acceptation initiale d'un aliment, et le nombre d'expositions nécessaires pour sa bonne acceptabilité, varient selon la saveur et la texture : plus difficile pour les saveurs acides ou amères, et les textures granuleuses ou collantes. Souvent les mères délaissent un aliment refusé, alors que si l'on persiste à proposer cet aliment au moins 8 fois, sans contrainte, le bébé finit par l'accepter et l'apprécier [8]. Le nombre d'expositions nécessaires augmente avec l'âge, jusqu'à 15 chez le plus grand. Si l'on varie les aliments chaque jour, l'acceptabilité d'aliments nouveaux est facilitée [9]. La précocité de la diversification et la diversité alimentaire limitent les réactions de néophobie. Il faut profiter de la période de néophilie qui dure jusqu'à 18 mois pour proposer la plus grande variété possible d'aliments le plus précocement possible au delà de 4 à 6 mois. Il est préférable que les aliments soient proposés un à un pendant les premiers mois de la diversification pour que l'enfant apprenne le goût et la texture de chaque aliment. Le retard d'introduction d'aliments à texture moins lisse et de morceaux rend ultérieurement plus difficile l'acceptabilité d'aliments nouveaux. [10].

*Correspondance :
bocquet.a@wanadoo.fr

3. Prise en charge

L'acceptabilité de nouvelles saveurs et de nouvelles textures varie d'un enfant à l'autre. Elle est favorisée par la convivialité. Les repas, moments de plaisir en famille, sans télévision, facilitent la découverte de nouveaux aliments. Cette découverte est aussi favorisée par l'imitation d'autres enfants en collectivité. L'exemplarité est efficace à l'inverse du raisonnement.

L'éducation au goût est avant tout un plaisir : un sentiment naturel pour les aliments denses mais à apprendre pour les autres. La participation de l'enfant au marché et à la préparation des repas est conseillée pour lui apprendre à connaître les aliments : il les appréciera davantage. On peut éviter la monotonie en jouant avec les épices et les herbes aromatiques.

Si l'enfant refuse un aliment il faut l'encourager à le goûter, attiser sa curiosité, tout en respectant ses goûts et son appétit, sans jamais le forcer. Il faut lui proposer de nouveau avec persévérance et en changeant les présentations : le chou-fleur est préféré en gratin plutôt qu'à la vapeur ou en salade [1]. Il faut respecter le rythme de 4 repas quotidiens et ne pas remplacer un aliment refusé par un autre, ni compenser les refus par des aliments de grignotage entre les repas.

À table il ne faut pas surveiller ce que mange l'enfant et ne montrer aucune inquiétude s'il a peu mangé. Des portions trop importantes risquent de le décourager : il vaut mieux qu'il sache écouter sa faim et sa sensation de satiété afin de s'autoréguler. Il faut éviter le chantage, les réprimandes ou les punitions si l'enfant a peu ou pas mangé, et ne pas le féliciter ou le récompenser s'il a bien mangé. Les parents doivent éviter d'évoquer sans cesse ce problème à l'enfant, et d'en parler entre eux ou à une tierce personne devant lui : il se rend compte qu'il a un pouvoir sur eux en refusant la nourriture, et il peut en jouer, surtout s'il a une personnalité forte. Un besoin d'opposition peut développer une hyper-sélectivité et mettre les parents en échec. Ils doivent montrer par leur attitude que le refus de manger leur est indifférent et faire comme si cela n'avait pas d'importance pour eux. Si les repas deviennent un combat et une source d'anxiété pour chacun ceci aggrave l'impossibilité de partager du plaisir

aux repas. Plus on répond par la contrainte à cette opposition plus elle s'affirme et plus le conflit s'aggrave et se focalise sur l'alimentation pour longtemps. L'enfant ne va pas dépérir même s'il saute quelques repas. Plus les parents sont permissifs dans l'alimentation de leur enfant (courses d'après ses goûts, aliments – récompense, remplacement d'aliment refusé, etc.), plus celui-ci sera sélectif [11].

Pour le picky eater une prise en charge médico-psychologique prolongée avec l'aide d'une diététicienne est nécessaire.

Références

- [1] Rigal N. la naissance du goût 2002. http://www.agrobiosciences.org/img/pdf/cahier_rigal.pdf
- [2] Hanse L. La néophobie alimentaire chez l'enfant. Thèse doctorat : Psychologie. Paris 10 : 1994.
- [3] Dovey T M. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. *Appetite* 2008;50:181-93.
- [4] Farrow C V, Coulthard H. Relationships between sensory sensitivity, anxiety and selective eating in children. *Appetite* 2012;58:842-6.
- [5] Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Human fetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses* 2000;25:729-37.
- [6] Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavour learning by human infants. *Pediatrics* 2001;107:E88.
- [7] Haller R, Rummel C, Henneberg S, et al. The influence of early experience with vanillin on food preference later in life. *Chem Senses* 1999;24:465-7.
- [8] Mäier A, Chabanet C, Schaal B, et al. Effects of repeated exposure on acceptance of initially disliked vegetables in 7-month old infants. *Food Quality and Preference* 2007;18:1023-32.
- [9] Mäier AS, Chabanet C, Schaal B et al. Breast-feeding and experience with variety early in weaning increase infant's acceptance of new foods for up to two months. *Clin Nutr* 2008;27:849-57.
- [10] Dubern B. Conséquences du retard à l'introduction des morceaux dans l'alimentation du nourrisson. *Arch Pediatr* 2017 in press.
- [11] Hetherington M, et al. Feeding infants and young children. From guidelines to practice. *Appetite* 2011;57:791-95.

Conséquences du retard à l'introduction des morceaux dans l'alimentation du nourrisson

B. Dubern*

Nutrition et Gastroentérologie Pédiatriques, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris, France

Le comportement alimentaire des enfants est un élément complexe du développement et est acquis essentiellement au cours des premières années de vie. La diversification correspondant à l'acceptation d'aliments autres que le lait, et l'introduction des morceaux sont sûrement les étapes les plus importantes au cours de la première année de vie d'autant plus qu'elles peuvent avoir des conséquences à long terme sur les préférences alimentaires si elles sont retardées ou difficiles [1,2]. Plusieurs facteurs sont maintenant connus pour être impliqués dans l'acceptation des aliments lors de la diversification : le moment de l'introduction des aliments solides, l'exposition répétée et la variété des aliments offerts.

L'introduction de nouveaux aliments autres que le lait, en moyenne à partir de l'âge de 4 mois révolus a lieu à un âge où le nourrisson a des capacités physiologiques limitées (maturité intestinale, fonctions rénales, développement de la fonction orale). Ainsi, les nouveaux aliments devront avoir une texture adaptée et seront initialement sous forme de purées ou de soupe. Les propriétés sensorielles des aliments vont ainsi être des déterminants importants de leur acceptation initiale par les nourrissons. C'est le cas en particulier, de la texture, du goût et des propriétés aromatiques qui vont jouer un rôle important.

En raison des compétences orales limitées du nourrisson, la texture est l'une des propriétés alimentaires qui requiert le plus d'adaptation pour permettre au nourrisson de « traiter » et d'avaler les aliments [3]. Dans la population générale, une proportion importante de nourrissons (23 %) a ainsi des difficultés avec les aliments contenant de morceaux. La fenêtre d'introduction des morceaux est donc importante à respecter en raison de l'impact à long terme possible sur la diversité alimentaire comme cela est observé à l'extrême chez les nourrissons ayant reçu une alimentation entérale exclusive dans les premiers mois de vie [4]. Chez les nourrissons en bonne santé, l'introduction de nouvelles textures variées avant l'âge de 9 mois est associée à des refus moins fréquents et une meilleure acceptation des aliments nouveaux dans les années qui suivent [5]. Dans une

étude observationnelle, le facteur permettant de prédire l'acceptation de carottes hachées chez les nourrissons de 12 mois était par exemple la notion de présentation répétée du même aliment avec des textures variables dans les mois précédents [6]. De même, l'introduction d'aliments grumeleux avant l'âge de 6 mois a été associée à des refus moins fréquents d'aliments nouveaux à l'âge de 7 ans et à une consommation plus élevée de fruits et légumes [7]. Enfin, parallèlement le goût des aliments et leur saveur peuvent aussi jouer sur leur acceptation à long terme [8]. Si dans la population générale, une proportion importante de nourrissons a des difficultés avec des aliments contenant des morceaux, ces dernières ne doivent pas être pour les parents, une raison de retarder l'introduction aux aliments solides. Dans l'étude Nutribébé SFE-2013 qui est une étude sur les comportements et la consommation alimentaires des enfants de France métropolitaine, âgés de 0 à 35 mois, il a été montré par exemple que les textures non lisses étaient introduites à partir de 6 à 7 mois mais que la présence de morceaux n'était majoritaire qu'à partir de 12 mois et que l'alimentation lisse restait encore très présente jusqu'à 1 an [9]. Or, en raison de l'impact à long terme de l'introduction retardée des morceaux, il est important en tant que professionnel de santé de conseiller les parents au cours de la diversification en leur indiquant que la fenêtre d'introduction des morceaux se situe entre 8 et 9 mois et que des expositions répétées avec des textures variables seront nécessaires afin de permettre une meilleure acceptation ultérieure de nouveaux aliments [8].

Références

- [1] Butte N, Cobb K, Dwyer J, et al. The start healthy feeding guidelines for infants and toddlers. *Journal of The American Dietetic Association* 2004;104:442-54.
- [2] Schwartz C, Scholtens P, Lalanne A, et al. Development of healthy eating habits early in life: review of recent evidence and selected guidelines. *Appetite* 2011;57:796-807.
- [3] Nicklaus S, Demonteil L, Tournier L. Modifying the texture of foods for infants and young children. In: Chen J, Rosenthal, eds. *Modifying food texture Volume 2: Sensory analysis, consumer requirements and preferences*. Cambridge, England: Woodhead Publishing Limited; 2014.

*Correspondance :
beatrice.dubern@aphp.fr

- [4] Mason SJ, Harris G, Blissett J. Tube feeding in infancy: implications for the development of normal eating and drinking skills. *Dysphagia* 2005;20:46-61.
- [5] Northstone K, Emmett P, Nethersole F, ALSPAC study team. The effect of age of introduction to lumpy solids on foods eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15 months. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2001;14:43-54.
- [6] Blossfeld I, Collins A, Kiely M, et al. Texture preferences of 12-month-old infants and the role of early experiences. *Food Quality and Preference* 2007;18:396-404.
- [7] Coulthard H, Harris G, Emmett P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. *Maternal & Child Nutrition* 2009;5:75-85.
- [8] Issanchou S, Nicklaus S. Sensitive Periods And Factors In The Early Formation Of Food Preferences. Ebook.ecog-obesity.eu/chapter-nutrition-food-choices-eating-behavior/sensitive-periods-factors-early-formation-food-preferences. 2014.
- [9] Bocquet A, Vidailhet M. Comment les mères nourrissent-elles leur enfant ? Enquête Nutri-Bébé 2013 Partie 2. *Arch Pediatr* 2015;22:10S7-10S19.

L'accueil aux urgences des enfants en difficultés d'accès aux soins

R. Laporte^{1,2,*}, S. Gaillard¹, M. Schwartz¹, G. Noel^{2,3,4}, P. Minodier², S. Gentile³

¹Permanence d'Accès aux Soins de Santé Mère-Enfant, Marseille, France

²Service d'Accueil des Urgences Pédiatriques, Hôpital Nord – APHM, 80 Rue Brochier, 13005 Marseille, France

³Laboratoire de Santé Publique et Maladies Chroniques – EA 3279, UFR Médecine – Timone, 27 bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05, France

⁴Observatoire Régional des Urgences PACA, 145 Chemin du Palyvestre, 83400 Hyères, France

La continuité de service des accueils d'urgences généraux et pédiatriques (SAUG/SAUP) les confronte de plus en plus à des patients vulnérables et aux difficultés d'accès aux soins [1,2]. De nombreux pédiatres des SAUG/SAUP expriment un défaut de connaissance sur la prise en charge des difficultés d'accès aux soins (enquête en cours, données non publiées). Cet article en présente des éléments pratiques.

Le défaut d'accès aux soins est une composante de la vulnérabilité sociale et reconnu comme un facteur d'inégalités sociales de santé [3]. Levesque et al. y ont récemment donné un cadre théorique [4]. La population doit avoir plusieurs compétences : percevoir un besoin de soins, formuler une demande, recourir à un service, financer les soins et appliquer une prescription. Les structures de santé doivent elles être accessibles, acceptables pour les patients, disponibles et accueillantes, financièrement abordables et proposer des soins appropriés.

L'accessibilité physique des SAUG/SAUP est en général bonne. La circulation est favorisée par un balisage internationalement reconnaissable et par les services mobiles d'urgence. La continuité des soins est telle que certains parents au travail précaire et socialement isolés recourent aux SAUG/SAUP alors que d'autres structures seraient plus appropriées pour assurer un suivi. Les contraintes familiales liées à l'isolement social, le défaut de moyen de transport ou le statut administratif irrégulier peuvent empêcher la reconvoque ou la prolongation du séjour hospitalier. L'accès à d'autres services hospitaliers (consultation, service de facturation...) est plus difficile pour des patients non francophones ou illettrés.

Depuis 1998, les dispositifs de Permanences d'Accès aux Soins de Santé (PASS) proposent un accompagnement médico-social visant un rétablissement de l'accès aux soins des publics les plus vulnérables [5]. Bien que plutôt habituées à recevoir des adultes,

les PASS peuvent être sollicitées par les SAUG/SAUP pour des enfants.

L'acceptabilité des soins est conditionnée par des facteurs socio-culturels difficiles à appréhender concernant des populations éloignées du système de santé. La première étape est d'identifier des patients en difficulté d'accès aux soins. Or, la vulnérabilité sociale est souvent sous-estimée. Aucun référentiel de repérage n'existe et les soignants peinent à interroger sur les conditions de vie exposants à des problèmes de santé (accidents domestiques, exposition aux moisissures, défaut de suivi, absence de couverture sociale...) [6]. Certains parents cachent également leurs difficultés avec un sentiment de culpabilité.

La disponibilité des soins et les qualités d'accueil résultent de l'organisation des SAUG/SAUP. L'augmentation de temps de séjour pour des patients adultes précaires hospitalisés dépasse 17 % [7]. Le temps nécessaire à l'éducation à la santé nécessaire à l'adhésion au projet de soin est difficile à intégrer au rythme des consultations.

Le coût des soins comprend le financement du séjour hospitalier, des examens, des prescriptions, des soins à la sortie et des transports. A l'admission, les patients déclinent leur couverture sociale aux agents administratifs. Celle-ci doit être prise en compte par les praticiens afin de proposer une prise en charge adaptée aux moyens financiers de la famille, d'informer du risque de reste à charge et d'orienter rapidement vers une assistante sociale. Celle-ci permet d'évaluer et de prévenir le risque de dette au trésor public.

La couverture sociale est complète lorsqu'elle comporte une assurance principale (régime général de sécurité sociale ou affilié, Protection Universelle Maladie – ancienne CMU base) associée à une complémentaire (mutuelle, Aide à la Complémentaire Santé ou CMU complémentaire). Elle ne laisse de reste à charge que les prescriptions non remboursées incluant les soins dentaires et optiques, pourtant motifs fréquents de consultation. Sans assurance complémentaire, les séjours hospitaliers et les examens peuvent être coûteux. L'Aide Médicale d'État est une couverture complète, restreinte aux patients dont les parents sont en situation administrative irrégulière. Ces familles ont souvent un suivi médical chaotique. Un enfant peut ne bénéficier d'aucune

*Correspondance :
RemiJulien.Laporte@ap-hm.fr

couverture sociale, particulièrement les nouveaux nés avant rattachement à l'assurance parentale et les enfants étrangers. L'ouverture de droits pour les étrangers peut être particulièrement complexe lorsque les parents bénéficient d'une assurance santé étrangère ou séjournent en France avec un Visa.

L'adéquation de l'offre de soin est conditionnée à la compréhension de la demande de soins par le soignant, l'ajustement du projet de soin et sa compréhension par la famille. Les soins d'urgence répondent d'abord à la demande immédiate pour préserver l'adhésion familiale et éviter le sentiment d'être incompris. La formulation explicite d'une demande dépend de la perception de sa santé, de la concurrence avec d'autres besoins vitaux et du niveau d'éducation à la santé. Une prise en charge de la plainte initiale étendue aux facteurs sous-jacents peut prévenir des consultations répétées (constipation, asthme, céphalées...). La consultation d'urgence peut aussi relever d'autres problèmes de santé relevant du suivi pédiatrique (croissance, comportement...). En cas de difficultés de communication, il est préférable d'éviter les prescriptions multiples ou les galéniques proches, de privilégier une organisation séquentielle des soins et de faire des démonstrations en cas d'illettrisme. Les conditions de vie précaires créent des besoins spécifiques qui doivent être évoqués : difficultés de surveillance à la sortie, insécurité et déséquilibre alimentaires.

Le rattrapage de certains actes de dépistage, de prévention et d'éducation à la santé, et le lien vers l'action sociale peuvent être effectués en SAUG/SAUP avec opportunisme dans une perspective de reprise de suivi. La réalisation d'un bilan sanguin dans le cadre de la demande de soins peut être élargie à d'autres problématiques de santé (sérologies vaccinales, de pathologies à transmission materno-foetale ou sexuelle, recherche d'une carence martiale, dépistage du saturnisme...). Mais le rendu des résultats à la famille est à prévoir (consultation post-urgence). Le rattrapage vaccinal en SAUG/SAUP est difficile pour des raisons structurelles (indisponibilité des vaccins) mais aussi familiales (acceptation difficile face à la demande de soin initiale). De notre expérience, il ne s'entend que par rapport au motif initial de consultation (prévention du tétanos, de la rougeole, de la coqueluche, des hépatites A ou B ou de la tuberculose...).

Le défaut de communication linguistique expose à de fréquentes erreurs. L'utilisation d'un interprétariat professionnel (au besoin

téléphonique) est la solution de référence mais inconstamment disponible (difficultés d'organisation et coût). Il est souvent utilisé des applications informatiques de traduction. Leur qualité est souvent mal maîtrisée dans des langues les moins usitées et les patients utilisant des alphabets non latins ne peuvent que répondre à des questions fermées. Une traduction par du personnel hospitalier reste non professionnelle. Celle par d'autres patients présents ou par un proche rompt le secret médical. La participation des proches en particulier pose des problèmes de prise de position dominante non contrôlée dont les risques sont souvent non perçus par le soignant.

Garantir l'accès universel et global aux soins est un gage de leur qualité, même dans les SAUG/SAUP. Le dépistage des situations sociales à risque et des protocoles de soins adaptés sont essentiels. La formation de soignants référents permettrait l'acculturation des équipes d'urgences à ce type de prise en charge.

Références

- [1] Belhadi Daouzli B. Les urgences pédiatriques en urgence ou dans l'urgence ? Journal européen des urgences et de réanimation 2012;24:67-71.
- [2] Demonchy D, Haas H, Gillet Vittori L, et al. Un circuit court pour désengorger les services d'accueil des urgences pédiatriques. Arch Pediatr 2015;22:247-54.
- [3] OMS. Combler le fossé en une génération : instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé : rapport de la Commission des Déterminants Sociaux de la Santé. 2009.
- [4] Levesque JF, Harris MF, Russell G. Patient-centred access to health care: conceptualising access at the interface of health systems and populations. International Journal for Equity in Health 2013;12:18.
- [5] Circulaire DGOS/R4/2013/246 du 18 juin 2013 relative à l'organisation et le fonctionnement des permanences d'accès aux soins de santé.
- [6] Bouhamam N, Laporte R, Boutin A, et al. Précarité, couverture sociale et couverture vaccinale: enquête chez les enfants consultant aux urgences pédiatriques. Arch Pediatr 2012;19:242-47.
- [7] Yilmaz E, Raynaud D. Les patients en situation de précarité accueillis en court séjour restent-ils plus longtemps à l'hôpital ? In Le panorama des établissements de santé. Drees, 2011.

La PASS et particularité des mineurs migrants

Expérience de Nice

P. Babe*

Service Urgences pédiatriques hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval, 57 avenue de la Californie, 06200 Nice, France

1. Introduction

La PASS pédiatrique (permanence d'accès aux soins de santé) des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval est située dans le service d'accueil des urgences pédiatriques; il s'agit d'un dispositif adapté aux personnes en situation de précarité qui vise à leur faciliter l'accès aux soins et à les aider dans les démarches de reconnaissance de leurs droits; ces soins peuvent ne pas être soumis à facturation [1]. Il s'agit de la seule PASS pédiatrique des Alpes maritimes.

La proximité de la frontière italienne, l'historique des migrations dans la région et le contexte récent de flux migratoire constituent une situation spécifique.

2. Objectif et Méthode

Analyse rétrospective des caractéristiques des mineurs migrants accueillis pendant l'année 2016 aux urgences dans le cadre de la PASS, qu'il s'agisse d'enfants et de leur famille ou de mineurs isolés, et présentation de quelques vignettes cliniques caractérisant les difficultés rencontrées avec ces enfants.

La définition de migrant est variable, nous avons retenu celles-ci :

- Selon l'Unesco, un migrant est quelqu'un « qui vit de façon temporaire ou permanente dans un pays dans lequel il n'est pas né et qui a acquis d'importants liens sociaux avec ce pays » [2].
- Selon le conseil canadien les « migrants » sont définis comme « les personnes qui sont présentement en train de se déplacer et celles qui ont un statut temporaire ou qui n'ont aucun statut au pays dans lequel ils vivent. »

3. Résultats

Le service des urgences pédiatriques a accueilli 60000 enfants en 2016.

240 familles ont été prises en charge dans le cadre de la PASS pédiatriques.

Parmi eux, 140 enfants sont des migrants.

Le plus jeune est âgé de 6 jours, le plus âgé a 18 ans; 63 de ces enfants ont moins de 2 ans dont 26 moins de 4 mois. La majorité sont des enfants mineurs accompagnés le plus fréquemment par leur seule mère, en particulier lorsqu'il s'agit de nourrissons. Dans 8 cas sur 10 il s'agit d'une mère isolée pour les nourrissons de moins de 4 mois

Ils se présentent spontanément aux urgences dans 9 cas sur 10; dans les autres cas ils sont adressés par des associations comme médecins du monde, par les centres de protection maternelle et infantile, par les foyers de l'enfance et plus rarement par la police (3 cas parmi les mineurs isolés).

Les origines géographiques sont multiples : 95 enfants sont originaires des pays de l'est (38 roumains, 16 tchétchènes, 15 russes, 10 albanais, 9 géorgiens, 7 slovènes).

Les autres pays d'origines sont : la Tunisie (10), l'Algérie (7), le Cap Vert, les Comores, le Soudan, la Côte d'Ivoire, la Syrie, Mayotte et le Portugal.

Les motifs de consultation sont pour 2/3 des pathologies aiguës courantes : infection ORL, respiratoire type bronchiolite, infection cutanée type gale, infection digestive type gastroentérite aiguë. 1/3 des motifs de consultation sont des pathologies chroniques de type syndrome malformatif, maladies chromosomiques (trisomie 21), pathologie neurologique type encéphalopathie, tumeur cérébrale, maladie endocrinienne (diabète insulino-dépendant), pathologie pédopsychiatrique (trouble du comportement, mutisme).

Les difficultés rencontrées sont en premier lieu des difficultés liées à la barrière de la langue, en particulier pour les mères isolées d'origine roumaine ou russe, l'absence de domicile fixe (bébé à la rue), et l'absence de couverture sociale au moment de la consultation pour 9 cas sur 10.

Pour 4 cas sur 10, les migrants étaient présents sur le département depuis moins de 6 mois.

On retrouvait une absence de suivi médical pour 9 cas sur 10.

*Correspondance :
babe.p@pediatrie-chulenal-nice.fr

4. Exemples

Nous avons reçu un nourrisson âgé de 7 mois né à Nice à la maternité publique d'une famille d'origine russe, résidant en France depuis au moins 2 ans sans couverture sociale et parlant peu le français. Cet enfant n'a été vu une seule fois par le médecin de PMI à l'âge de 3 semaines et vient aux urgences pour gêne respiratoire. Il s'agit d'une insuffisance cardiaque majeure sur coarctation de l'aorte.

Un autre nourrisson de 6 mois est amené par son père roumain parlant un peu l'italien une première fois pour vomissement, puis une deuxième fois pour des clonies avec fièvre. Il s'agit d'un bébé secoué avec lésions intracérébrales diffuses.

Dans les deux cas ces nourrissons étaient nés en France avec absence de suivi médical et des difficultés de compréhension tant pour les soignants que pour les parents

5. Discussion

On constate qu'au niveau de la provenance des migrants la majorité proviennent des pays de l'est avec une forte proportion de roumains arrivant par l'Italie. D'ailleurs un certain nombre parlent un peu l'italien.

Le dernier rapport de médecin du monde concernant la santé des migrants note les difficultés d'accès aux soins pour ces populations avec pour 68 pour cent d'entre eux une absence de couverture sociale ; dans notre expérience la majorité des familles qui n'ont pas de couverture sociale au moment de leur consultation aux urgences

Ceci nécessite un accompagnement pour ouvrir les droits sociaux, et pour cela il est le plus souvent nécessaire dans le cadre de la PASS d'avoir un service social disponible en « urgence ».

Ça n'est pas toujours le cas. Pour cela nous avons mis en place un « alertisme » qui permet à chaque fois qu'un enfant est repéré PASS dans le dossier patient informatisé qu'un message soit automatiquement adressé par mail à l'équipe PASS pour information.

Une des grandes difficultés que nous rencontrons est celle d'avoir des interprètes pour que la rencontre avec la famille soit efficace; à la fois pour mener la consultation médicale mais surtout pour

apprécier et accompagner leur situation sociale. La solution de traducteurs proches de la famille n'est pas satisfaisante en particulier en cas de pathologie chronique. La professionnalisation est préférable mais elle nécessite un budget spécifique.

Une autre difficulté que nous rencontrons est celle des mères isolées avec de très jeunes nourrissons dont un nombre important vivent dans des habitats précaires voire dans la rue.

Il s'agit d'un dilemme éthique pour le pédiatre des urgences, lorsqu'il reçoit une mère avec un bébé de 1 mois avec aucune alternative d'hébergement.

Les jeunes enfants représentent donc une part importante de ces migrants. Nous n'avons pas eu de nombreux cas de mineurs isolés, seuls 3 cas ont été confiés à l'aide sociale à l'enfance et hébergés en urgences en foyer.

La prise en charge des pathologies aiguës courantes ne pose pas de problème, la prise en charge des pathologies chroniques de ces enfants migrants est plus difficile et doit être adaptée à chaque cas, en particulier pour les enfants présentant des pathologies neurologiques complexes nécessitant des bilans diagnostiques mais qui ne relèvent pas des soins d'urgence.

6. Conclusion

La part des enfants migrants accueillis dans le cadre de la PASS des urgences pédiatriques à Nice est importante et en augmentation sensible sur les 5 dernières années.

Cette réalité nécessite d'adapter nos organisations et nos moyens en renforçant la PASS, avec du temps d'assistante sociale dédiée, des solutions pour avoir des traducteurs accessibles, et une sensibilisation de l'ensemble des équipes soignantes qui prennent en charge ces enfants.

Références

- [1] Circulaire DGOS/R4 n°2013-246 du 18 juin 2013 relative à l'organisation et au fonctionnement des permanences d'accès aux soins.
- [2] Gabriela Rodríguez Pizarro, Special Rapporteur of the Commission on Human rights in A/57/292, Human rights of migrants, Note by the Secretary-General. 9 August 2002.

Quel est l'état de santé des jeunes enfants dont les parents utilisent la distribution alimentaire ? À propos d'un dispositif porté par la PMI de la Métropole lyonnaise et Médecins du Monde

M.-S. Barthet-Derrien*, V. Ronzière, C. Capgras

PMI modes de garde, Métropole de Lyon. 20 rue du Lac, 69003 Lyon, France

1. La coordination alimentaire dans la Métropole de Lyon : une instance pour partager, mutualiser, agir

La coordination alimentaire est née dans le Rhône il y a 12 ans d'une volonté locale de mieux coordonner les actions associatives et institutionnelles en direction des enfants en précarité et en grande précarité (vivant en squat, bidonville...). Elle rassemble aujourd'hui des associations comme Médecins du Monde, les Restos du cœur, le Secours Populaire, la Croix-Rouge, les Amis du Jeudi Dimanche, Dons solidaires, la Banque alimentaire,... et des institutions : Ville de Lyon, Métropole de Lyon, Direction Régionale et Départementale de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale (DRDJSCS). Des rencontres régulières tout au long de l'année, animées par le Centre communal d'action social (CCAS) de la Ville de Lyon, permettent de renforcer la connaissance mutuelle, partager les informations sur des initiatives portées par des acteurs locaux, sur les lieux d'habitat de fortune de familles sur l'agglomération lyonnaise et de mutualiser les actions en direction de ces familles.

2. La distribution alimentaire pour les 3 ans : un dispositif unique en France

Cette coordination organise aussi chaque année une opération spécifique pendant les mois de juillet et d'août de distribution alimentaire et de produits d'hygiène pour les enfants âgés de 0 à 3 ans, afin de pallier les fermetures d'association d'aide alimentaire pendant cette période. Chaque acteur de la coordination

contribue à cette distribution et mobilise donc des bénévoles des associations (accueil des familles, distribution des produits...), mais aussi des professionnels sociaux et médicaux de la Métropole, des mises à disposition de locaux, des subventions de fonctionnement. Ce dispositif interinstitutionnel et interassociatif est unique en France.

Les familles sont adressées à cette distribution alimentaire sur orientation des professionnels sociaux de la Métropole ou du CCAS de la Ville de Lyon sur des critères de précarité économique et de conditions de vie (hébergement en squat, bidonville, hôtel, chez un tiers...). Par ailleurs, des professionnels de Protection Maternelle et Infantile (médecins, infirmières puéricultrices, auxiliaires de puériculture) proposent des séances de consultation aux familles les jours de distribution alimentaire et mènent ainsi leurs missions de façon proactive en direction de ce public en vulnérabilité.

Cela permet de faire aussi le lien avec les équipes de PMI à proximité de leur lieu d'habitation pour assurer le suivi dans la continuité, ainsi qu'avec les professionnels de santé en charge du suivi de chaque enfant (médecin traitant, hôpitaux...) en cas de besoin.

3. État de santé des enfants vus à la distribution alimentaire : principaux résultats

À cette occasion, une étude de l'état de santé des enfants est menée, sous forme de questionnaire anonyme : recueil du poids, taille, indice de masse corporelle à la naissance et le jour de l'examen, âge gestationnel, problème de santé, couverture vaccinale, suivi médical de l'enfant... Cette étude est menée depuis 10 ans, auprès de 350 à 600 enfants selon les années. L'analyse conjointe de ces questionnaires est assurée par les bénévoles de Médecins du Monde et des professionnels de la direction de la PMI (service épidémiologie) et les résultats diffèrent peu d'une année à l'autre.

*Correspondance :
mbarthetderrien@grandlyon.com

En 2016, l'étude a porté sur 346 enfants venus à la distribution alimentaire et pour lesquels un questionnaire santé a pu être complété par un professionnel de PMI. Près de la moitié d'entre eux (47 %) avaient moins de 1 an. 11 % d'entre eux avaient un petit poids de naissance (inférieur à 2,5 kg), pour une moyenne sur le territoire métropolitain à 5,2 %. Le taux de prématurité parmi ces enfants était plus du double de celui observé au niveau métropolitain avec un taux à 12 % pour une moyenne métropolitaine à 4,7 % (source : certificats de santé du 8^e jour).

4. Discussion et limites de cette étude

Ces résultats témoignent de la fragilité de l'état de santé de ces enfants, et corroborent les liens entre précarité, prématurité et petit poids de naissance [1-6]. Cela peut s'expliquer en raison d'un suivi sous optimal de la grossesse [1], mais aussi par les conditions de vie précaires des familles, le stress en lien avec des parcours de vie chaotique [7]. Cet état de santé des enfants et leur très jeune âge justifient pleinement la présence des professionnels de PMI à ce dispositif dans leur rôle préventif auprès des publics les plus vulnérables, dans une approche globale prenant en compte les déterminants de santé. Cela permet aussi de sensibiliser les bénévoles aux besoins des enfants.

Plusieurs limites peuvent être cependant pointées. Tout d'abord, le taux de remplissage du questionnaire est très inégal selon les items ce qui limite l'exploitation statistique. Par ailleurs, les conditions de vie précises des familles et leur origine géographique sont recueillies dans un autre questionnaire ce qui ne permet pas de croiser ces données pour une analyse plus fine. Enfin, ce questionnaire ne recense pas les comportements de santé des familles (tabagisme par exemple) ni le suivi de la grossesse (nombre de consultations prénatales, nombre d'échographies...) qui pourraient aussi être des facteurs explicatifs à ces résultats.

Pour conclure, cette étude pointe que la grande précarité est un facteur de risque périnatal et atteste ainsi de la persistance en France d'inégalités sociales en santé des enfants issus de familles en très grande précarité.

Références

- [1] Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010, mai 2011, Paris, Inserm, 132 p.
- [2] Saurel-Cubizolles MJ, Saucedo M, Drewniak N, et al. Santé périnatale des femmes étrangères en France. Bulletin épidémiologique Hebdomadaire 2012;2-3-4:30-34.
- [3] Zeitlin J, Pilkington H, Drewniak N, et al. Surveillance des inégalités sociales de santé périnatale au niveau national à partir des caractéristiques sociales de la commune de résidence des mères. Bulletin épidémiologique Hebdomadaire 2015;6-7:110-115.
- [4] Gorza M. Inégalités sociales de santé dans l'enfance : un état des lieux toujours préoccupant. Direction de la prévention et promotion de la santé. Les rencontres de santé publique France. Juin 2016.
- [5] Panico L, Tô M, Thévenon O. La fréquence des naissances de petit poids : quelle influence a le niveau d'instruction des mères ? Population et sociétés, Bulletin mensuel d'information de l'institut national d'études démographiques 2015;523:1-4.
- [6] Observatoire régionale de la santé Rhône-Alpes. La santé des enfants de 0 à 6 ans, avril 2016, 64 p.
- [7] Azria É. Précarité sociale et risque périnatal. Enfances et psy 2015;67:13-31.

Ictères et hyperbilirubinémie - tous les nouveau-nés ne sont pas égaux : conséquences pratiques

A. Bedu*, M. Domelier, L. Ponthier, F. Mons

Unité de néonatalogie, Hôpital Mère Enfant, 8 Avenue Dominique Larrey,
87000 Limoges, France

L'ictère à bilirubine libre (indirecte) résulte d'un déséquilibre de la balance entre production, conjugaison puis élimination de la bilirubine. Ce pigment toxique à forte concentration pour le cerveau du nouveau-né (NN) peut être responsable de troubles neurologiques avec les séquelles irréversibles de l'ictère nucléaire. Le caractère le plus souvent bénin et la grande fréquence de l'ictère vont conduire à sa banalisation. Cependant certains NN vont présenter une hyperbilirubinémie (HB) sévère (taux > 340 ou 420 μ moles/L selon l'âge) et/ou une susceptibilité particulière à cette HB [1]. Ce sont donc ces NN et ces situations à risque qui devront être identifiés lors du dépistage de l'ictère en maternité. On peut citer par exemple les ictères intenses, les situations d'hémolyses ou de prématurité. Des éléments de l'examen clinique du NN seront recherchés : l'existence d'un ictère conjonctival [2] ou d'un ictère visible au niveau des membres inférieurs [3] constitueront des éléments en faveur d'une HB importante (donc d'une potentielle gravité) qui imposera une mesure de la bilirubinémie. Une vigilance particulière devra être portée aux NN à peau noire ou mate particulièrement exposés au risque de sous diagnostic visuel. La présence de signes d'encéphalopathie aiguë comme somnolence, léthargie, succion faible, hypotonie dans un premier temps, puis cri aigu, hypertonie avec opisthotonos, apnées, doivent impérativement faire mesurer le taux de bilirubine et envisager un traitement en urgence [4]. La constatation d'ecchymoses de la présentation ou d'hématomes extériorisés (cephalématome, bosse séro-sanguine) seront facilement dépistés et devront conduire à une surveillance de l'apparition de l'ictère. *A contrario* les hématomes profonds susceptibles d'induire une HB sévère et prolongée comme par exemple les hémorragies surrenaliennes seront souvent méconnues. Leur recherche par échographie pourra être indiquée devant une évolution inhabituelle de l'ictère [5].

Les autres situations d'hyperproduction de la bilirubine (allo-immunisations, déficits en G6PD, sphérocytose...) peuvent être responsables de taux très élevés de bilirubine mais aussi d'ictères précoces avec une vitesse de progression importante qui vont contribuer à sa dangerosité (perméabilité de la barrière héméo-méningée accrue et capacité des mécanismes protecteur cérébraux dépassés) [6]. D'autres particularités peuvent être individualisées selon les étiologies. Les allo immunisations Rhésus peuvent être associées à une situation d'anasarque avec hypo albuminémie augmentant la dangerosité de l'HB. Les autres situations d'incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires (IFME) (principalement ABO) exposent également le NN à une HB (près de la moitié des cas d'HB sévères tant au CNRHP que dans les différents registres internationaux) [7]. Ces IFME peuvent également induire une HB survenant au-delà du troisième jour dans près de la moitié des cas, ce caractère retardé imposera une organisation particulière du suivi [1].

À part, les déficits en G6PD (en France : population émigrée d'Afrique sub-saharienne) dont l'origine de l'ictère n'est pas univoque. En plus de l'hyper hémolyse, une glucuroconjugaison retardée est souvent retrouvée en raison d'une association accrue de ce déficits à des variants de l'uridine-diphospho-glucuronate-glucuronyl-transferase (UGT1A1) [8]. Cette étiologie a également la particularité d'accroître la neurotoxicité de la bilirubine avec augmentation du stress oxydatif du glutathion. Globalement les patients porteurs de ce déficit vont présenter 4 fois plus fréquemment un ictère que la population générale et rendre compte d'un quart des cas des ictères nucléaires aux États-Unis [8].

La prise en compte de l'âge gestationnel (AG) est un élément déterminant du risque d'HB et de la vulnérabilité du NN à cette HB. Une prématurité tardive (35/37 SA) impose un dépistage renforcé et une prise en charge de l'ictère avec des courbes d'indication thérapeutique spécifiques [9]. La conjugaison hépatique par l'UGT1A1 est moindre chez les NN d'AG les plus faibles. Par ailleurs les situations pouvant majorer un ictère (infection, acidose, instabilité thermique...) sont plus fréquentes dans cette population. L'albuminémie est globalement plus basse et la qualité de celle-ci diminuée : la capacité de liaison

*Correspondance :
antoine.bedu@chu-limoges.fr

bilirubine albumine est par exemple en moyenne de moins 20 à 25 % chez un NN de 34 SA par rapport à un NN à terme [10]. L'utilisation de thérapeutiques susceptibles de modifier la liaison bilirubine albumine sera également plus fréquente en cas d'AG plus faible. L'association de ces éléments et la perméabilité accrue de la barrière hémoméningée peuvent conduire à la survenue d'une atteinte neurologique alors même que l'HB n'est pas majeure [4,6,9].

Quelques situations particulières méritent d'être mentionnées comme celle du NN de mère diabétique souvent polyglobulique et chez qui l'appréciation de la gravité doit être faite en référence à l'AG et non au poids de naissance. Les NN hypotrophes quant à eux posent le problème d'une éventuelle hypo-albuminémie et/ou d'une polyglobulie et/ou d'une infection (CMV) majorant le risque.

Enfin chez tous les enfants l'institution de l'alimentation entérale devra être surveillée. Une alimentation normale va permettre d'éviter que le cycle entero hépatique de la bilirubine conduise à sa réabsorption. De façon parallèle elle participe à l'implantation de la flore anaérobie qui conduit à la transformation de la bilirubine en urobilinogène facilement éliminé.

Des éléments simples du dossier maternel (groupe sanguin, Rhésus, agglutinines irrégulières, antécédents familiaux d'ictère ou de maladie hémolytique, origine (asiatique ou africaine) et de caractéristiques du NN dont l'AG principalement devront être recherchés. Le taux de bilirubine avec évaluation du risque sur courbe spécifique en fonction de l'âge en heures reste l'élément clef de la prise en charge.

Références

- [1] Cortey A, Renesme L, Raignoux J et al. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique. Arch Pediatr 2017;24:192-203.
- [2] Azzuqa A, Watchko J. Bilirubin Concentrations in Jaundiced Neonates with Conjunctival Icterus. J Pediatr 2015;167:840-4.
- [3] Kramer L. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Am J Dis Child 1969;118:454-8.
- [4] Bhutani V, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. Semin Fetal Neonatal Med 2015;20:6-13
- [5] Oulmaati A, Hays A, Mory-Thomas N et al. Hémorragie surrénalienne révélée par un ictère néonatal : à propos d'un cas. Arch Pediatr 2012;19:429-31.
- [6] Watchko J, Tiribelli C. Bilirubin-Induced Neurologic Damage: Mechanisms and Management Approaches. N Engl J Med 2013;369:2021-30.
- [7] Manning D, Todd P, Maxwell M et al. Prospective surveillance study of sévère hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:342-6.
- [8] Cunningham A, Hwang S, Mochly-Rosen D. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and the Need for a Novel Treatment to Prevent Kernicterus. Clin Perinatol 2016;43:341-54.
- [9] Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK et al. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. J Perinatol 2012;32:660-4.
- [10] Lamola A, Buthani V, Du L et al. Neonatal bilirubin binding capacity discerns risk of neurological dysfunction. Ped Res 2015;77:334-9.

Photothérapie : bases scientifiques pour guider la prescription

A. Cortey*, Z. Demir, H. Dahdouh, F. Pernot, K. Lobzhanidze

Unité Fonctionnelle Clinique du Centre National de Référence en Hémodiologie Périnatale (CNRHP), Service de Médecine Fœtale, Pôle Périnatalité du GHU Est Parisien, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France

1. Introduction

La photothérapie (PT) est la thérapeutique de première ligne de l'ictère à bilirubine non conjuguée ou libre. Son efficacité est démontrée par le recul drastique des exsanguino-transfusions (traitement de référence) mais sa prescription reste peu rationnelle par méconnaissance des principes techniques d'efficacité.

2. L'agent actif de la PT est l'énergie lumineuse délivrée à la peau [1,2]

L'interaction des photons avec la bilirubine (bili) cutanée induit des photo-dérivés excrétés directement dans les urines et les selles (sans conjugaison hépatique), augmentant ainsi l'élimination physiologique de la bili (avec conjugaison).

2.1. L'efficacité théorique d'un dispositif de PT dépend du spectre lumineux et de l'intensité de lumière émise ou irradiance [1-3]

- Le spectre actif sur la bili est compris entre 420 et 490 nm (efficacité maximale *in vivo* vers 470 nm) ; au-delà des ultraviolets (< 400 nm).
- L'irradiance mesurée par des radiomètres (radioM) s'exprime en mWatt/cm² (mesure en un point précis du spectre de 450-490 nm) ou en μ Watt/cm²/nm (mesure sur tout le spectre). Elle dépend du type de sources lumineuses (lampes fluorescentes, LED), du design de l'appareil (rampe unique ou multiple, berceau 360, matelas) et de la distance enfant/source.
- L'efficacité croît avec l'intensité lumineuse délivrée à la peau. La valeur cible pour une PT efficace est > 2-2,5 mWatt/cm² (radioM Babyblue[®]) soit > 30-40 μ Watt/cm²/nm (radioM lightmeter II Ohmeda[®]). Les dispositifs de PT sur le marché

peuvent ne pas atteindre ou dépasser ces valeurs ; les experts recommandent de « se garder des énergies lumineuses dépassant 45 μ Watt/cm²/nm surtout sur les peaux immatures » [1]. Un comparatif des différents appareils de photothérapie disponibles sur le marché français a été publié par le CNRHP [4].

2.2. L'efficacité clinique donc la décroissance de la bilirubinémie dépend de la dose de lumière appliquée à la peau et du rapport production/élimination de bili chez l'enfant ou étiologie de l'ictère [1-3,5]

- Dose de lumière : elle augmente proportionnellement à trois facteurs : surface exposée, durée d'exposition et intensité de lumière délivrée. Une source émettant sur une seule face expose au mieux 35 % de la surface cutanée sans compter l'influence du design des appareils et de l'installation (couches, « cocon », pansements).
- Étiologie de l'ictère : En cas d'hémolyse, la bili décroît plus lentement car sa production est augmentée. Une réponse ralentie à la PT interprétée comme une « résistance » à la PT est un signe indirect d'hémolyse.
- On parle de PT « intensive » (PTI) si l'intensité lumineuse fournie à la peau (dans le spectre efficace) dépasse 30 μ Watt/cm²/nm (radioM Ohmeda[®]) ET est dispensée sur la plus grande surface cutanée possible [1,3].
- La lumière solaire ? « Placer l'enfant près de la fenêtre » n'est pas un traitement efficace de l'ictère : surface exposée et énergie lumineuse délivrée limitées et exposition aux UV.

3. Application pratique

3.1. L'objectif du traitement de l'ictère est de réduire la bilirubinémie et/ou de l'empêcher de croître, pour prévenir la toxicité neurologique [1-3,5-7]

- Toute indication de PT doit être posée sur un dosage sanguin de bilirubine totale (BTS). Les valeurs de bili indiquant la PT restent un sujet de débats car sont des consensus d'experts

*Correspondance :
anne.cortey@aphp.fr

- sur une analyse risque/bénéfice rétrospective des ictères nucléaires (pas de données de type "evidence-based"). De plus la BTS isolée n'est pas corrélée aux risques neurologiques, donc les seuils d'indication de la PT doivent aussi tenir compte de *conditions cliniques à risque majoré de neurotoxicité* : prématurité, infection, asphyxie périnatale et/ou acidose, hypoalbuminémie, pathologies hémolytiques ; qui augmentent la vulnérabilité à la bili [1-3,5-7].
- Les **courbes d'indications de PT proposées par la SFN pour le nouveau-né de 35 SA et plus** sont adaptées de celles de l'AAP [7]. La PT est indiquée sur la **BTS interprétée selon l'âge gestationnel, post-natal en heures et les conditions à risque majoré de neuro-toxicité**. C'est la BTS sans soustraction de la bili conjuguée qui est prise en compte. Ces courbes d'indication s'appliquent à la **PTI** ; si elle n'est pas disponible, la PT doit être débutée pour des bili < de 50 $\mu\text{mol/l}$ aux valeurs d'indication de PTI [1-3,7].
 - Quelles que soient les courbes d'indications de PT choisies, elles doivent faire consensus dans une équipe et être intégrées dans un « protocole ictère » pour prévenir efficacement les hyperbili sévères et le risque neurologique [1-3,5-7].

3.2. La prescription d'une PT comprend [1-3,7]

- **La dose de lumière à appliquer donc le type d'appareil et la durée d'exposition**. Le calcul de dose prend en compte : la BTS interprétée en référence aux courbes d'indication, l'étiologie suspectée de l'ictère et l'efficacité théorique du dispositif de PT choisi. La durée d'exposition minimum est de six heures en séances unitaires de trois heures (respect du rythme des tétées et des soins). *La PT dite « continue » sur 24 h* (interruption courte pour tétées et soins) est à réserver aux hyperbili sévères ou évoluant rapidement (bili augmentant de 8-10 $\mu\text{mol/l/h}$) ou précoces (bili « à traiter » avant H24 de vie).
- **Des mesures associées pour prévenir les complications potentielles de la PT**: lunettes de protection oculaire (la lumière bleue majore le risque de dégénérescence rétinienne) ; surveillance de la température ; protection des gonades (couches réduites en surface) ; surveillance continue d'une fonction vitale (rythme respiratoire, cardiaque, oxymétrie) car risque de malaises par obstruction nasale (glissements des lunettes) ou hyperthermie.
- **Une alimentation régulière et efficace** : L'allaitement ne doit pas être interrompu mais au contraire soutenu avec 8 à 12 tétées par 24 h. Si la prise alimentaire est insuffisante ou si existe une déshydratation, ou si l'ictère est sévère (BST progressant de 8-10 $\mu\text{mol/L/h}$ ou à 50 $\mu\text{mol/L}$ du seuil d'EST), des compléments de lait maternel tiré ou artificiel doivent être proposés (pas d'eau sucrée).

- **Des examens complémentaires à la recherche d'une étiologie** pour adapter la thérapeutique et le suivi avec au minimum NFS et réticulocytes, groupe sanguin et test de coombs direct (à interpréter selon groupe et RAI maternelles).
 - **La surveillance d'efficacité par BTS** :
 - à H4 ou H6 de PT dans les ictères précoces ou évolutifs sans intervalle libre entre la fin de la séance de PT et le prélèvement pour ne pas retarder l'adaptation de la PT en cas d'ictère hémolytique potentiellement « résistant »,
 - à H12 pour ne pas retarder l'interruption de PT si bili hors indication.
 - La surveillance par le bilirubinomètre transcutané (Btc) n'est pas recommandée au cours de la PT ni dans les 12 à 24 h après car la corrélation BTS/ Btc est perturbée (interactions cutanées lumière/bilirubine) [7,8].
 - **Un nouveau contrôle de bili par BTS ou Btc à H24-H48 de la fin de PT** permet de s'assurer de l'absence de **rebond** [1-3,5,7].
- Les progrès de la technologie de la photothérapie ont permis qu'elle devienne le traitement presque exclusif des hyperbilirubinémies néonatales. La connaissance des bases scientifiques de son efficacité est une aide décisionnelle à une prescription adaptée à chaque enfant.

Références

- [1] Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011;128:e1046-52.
- [2] Maisels MJ, Stevenson D, Watchko JF, McDonagh AF. Phototherapy and other treatments. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw-Hill 2012:195-227.
- [3] Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF: Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009;124:1193-98.
- [4] Cortey A., Pernel H. Efficacité des dispositifs médicaux de photothérapie dans le traitement de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né. *IRBM News* 2014;35:105-111.
- [5] National Institute of Child Health and Clinical Excellence 2011. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/neonatal-jaundice>
- [6] Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage. *N Engl J Med* 2014;370:979.
- [7] Cortey A, Renesme L, Raignoux J, Bedu A, Casper C, Tourneux P, Truffert P. Management of jaundice in the newborn \geq 35 GW: From screening to follow-up after discharge. *Guidelines for clinical practice*. *Arch Pediatr* 2017;24:192-203.
- [8] Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Effect of Phototherapy on the Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Term and Near-Term Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 2016;109:203-12.

Les examens de biologie délocalisés

F. Angoulvant^{1,*}, A. Aprahamian², A. Rondeau²

¹Service des Urgences Pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes, 149, rue de Sévres, 75015 Paris, France

²Service d'Oncologie, Hôpital Cochin – Port Royal, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes, 123 Boulevard de Port-Royal, 75014, Paris, France

Les examens complémentaires délocalisés entrent dans le cadre de ce que les anglo-saxons nomment le point-of-care testing (POCT). Il s'agit d'un test rapide et simple destiné à être effectué à proximité directe du patient. En France, les tests de diagnostic rapide relèvent de la compétence de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) pour la sécurité sanitaire et la réactio-vigilance, ce sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. La biologie délocalisée est définie par la Société Française de Biologie Clinique comme « *l'ensemble des analyses réalisées par des médecins non biologistes ou du personnel non médical en dehors de locaux dédiés spécifiquement à la biologie médicale* ».

Par exemple le dosage de CRP est au regard de l'article L.6211-1 du Code de la Santé Publique, un examen de biologie médicale puisqu'il « *concourt (...) à la décision et à la prise en charge thérapeutique* ». A ce titre, il relève théoriquement de la compétence exclusive des médecins biologistes, d'après l'article L.6211-7 du Code de la Santé Publique qui stipule qu'un « *examen de biologie médicale est réalisé par un biologiste médicale ou, pour certaines phases, sous sa responsabilité* ».

Cependant plusieurs examens échappent à cette catégorie, en effet, d'après l'article L 6211- 3 du Code de la Santé Publique « *ne constituent pas un examen de biologie médicale un test, un recueil et un traitement de signaux biologiques, à visée de dépistage, d'orientation diagnostique ou d'adaptation thérapeutique immédiate* ». Un arrêté du ministre de la santé établit la liste de ces tests, et détermine les catégories de personnes pouvant réaliser ces tests. La liste de ces tests a été publiée au Journal Officiel le 1^{er} août 2016. Ces tests ne sont plus considérés comme des examens de biologie médicale et relèvent de la responsabilité du professionnel de santé et non du seul biologiste. Cette liste comporte notamment : la mesure de la glycémie capillaire, la bandelette urinaire, des tests de diagnostic rapide pour la grippe, le streptocoque A, le VIH, l'hépatite C. En revanche, le dosage de CRP, des lactates ou les gaz du sang n'en font pas partie.

Les examens de biologie délocalisée dans les unités de soins restent des examens de biologie médicale à part entière, sous la

responsabilité d'un biologiste médical, et sont soumis à accréditation selon les exigences de la norme NF EN ISO 22870. A ce jour, la cotation B reste une prérogative des médecins et pharmaciens biologistes.

La plupart des examens de biologie délocalisée ont pour caractéristiques des faibles quantités de prélèvement nécessaire, l'utilisation de sang total et non de plasma, des résultats obtenus rapidement avec une utilisation simplifiée, des contrôles, entretien et maintenance simplifiés.

Dans le domaine de la pédiatrie, le dosage de CRP en biologie délocalisée par une technique de micro-méthode (μ CRP) a fait l'objet de nombreuses publications que ce soit en pédiatrie de ville, ou à l'hôpital, en France comme dans d'autres pays.

La μ CRP a d'abord été développée et étudiée à l'hôpital. Une des premières études françaises sur la μ CRP était une étude multicentrique réalisée en 2006 dans 8 services d'urgences pédiatriques d'Ile de France [1]. Cette étude a été mise en place afin de vérifier, d'une part, la bonne corrélation entre les deux techniques de dosages de la CRP (classique et μ CRP), et d'évaluer, d'autre part, l'impact de la μ CRP sur la prise en charge des enfants fébriles aux urgences. La corrélation des deux techniques était bonne et la μ CRP permettait une baisse du coût des examens complémentaires et de la durée de prise en charge des enfants aux urgences. La majorité des services d'urgence ayant participé à ce travail utilisent encore aujourd'hui la μ CRP.

Les études en médecine de ville sont plus nombreuses en Europe du nord, où la μ CRP fait partie de la pratique courante de ville des médecins libéraux. Plusieurs travaux ont associé des patients adultes et pédiatriques, avec notamment des études prospectives [2,3] et rétrospectives [4].

Plusieurs études qualitatives par interview de médecins généralistes ont aussi été réalisées, soulignant l'enthousiasme mais aussi les interrogations des médecins sur la μ CRP [5,6]. Le problème du coût, de la rentabilité et le manque de recommandations sur la μ CRP y sont souvent évoqués.

Les interrogations et les niveaux de réflexions sur la μ CRP sont différentes entre les pays non-utilisateurs et les pays où la μ CRP est disponible et utilisée depuis plusieurs années. Quand l'irlandais Kavanagh s'interrogeait en 2011 sur sa faisabilité [7], le suédois Engström s'était déjà interrogé 7 ans auparavant sur son utilisation excessive dans les cabinets médicaux libéraux [8]. Il rapporte une utilisation excessive et non adaptée de la μ CRP, avec notamment une mauvaise interprétation du dosage de la CRP [8].

*Correspondance : francois.angoulvant@aphp.fr

La majorité des études sur la μ CRP s'intéressent à son rôle et à son impact dans la prescription d'antibiotiques en pratique ambulatoire, et plus particulièrement au cours des infections respiratoires. Plusieurs études concluent à une baisse significative de la prescription d'antibiotiques avec l'utilisation de la μ CRP [9,10]. En France, des médecins libéraux, généralistes et pédiatres, utilisent la μ CRP en pratique courante de ville.

Références

- [1] Cohen R, Romain O, Levy C, et al. Impact de la protéine C-réactive (CRP) en microméthode sur la prise en charge des enfants fébriles aux urgences pédiatriques en île-de-France. *Arch Pediatr* 2006;13:1566-71.
- [2] Lingard H, Zehetmayer S, Maier M. Bacterial superinfection in upper respiratory tract infections estimated by increases in CRP values: a diagnostic follow-up in primary care. *Scand J Prim Health Care* 2008;26:211-5.
- [3] Bjerrum L, Munck A, Gahrn-Hansen B, et al. Health Alliance for prudent antibiotic prescribing in patients with respiratory tract infections (HAPPY AUDIT) - impact of a non-randomised multifaceted intervention programme. *BMC Fam Pract* 2011;12:52.
- [4] Rebnord IK, Sandvik H, Hunskaar S. Use of laboratory tests in out-of-hours services in Norway. *Scand J Prim Health Care* 2012;30:76-80.
- [5] Butler CC, Simpson S, Wood F. General practitioners' perceptions of introducing near-patient testing for common infections into routine primary care: a qualitative study. *Scand J Prim Health Care* 2008;26:17-21.
- [6] Wood F, Brookes-Howell L, Hood K, et al. A multi-country qualitative study of clinicians' and patients' views on point of care tests for lower respiratory tract infection. *Fam Pract* 2011;28:661-9.
- [7] Kavanagh KE, O'Shea E, Halloran R, et al. A pilot study of the use of near-patient C-Reactive Protein testing in the treatment of adult respiratory tract infections in one Irish general practice. *BMC Fam Pract* 2011;12:93.
- [8] Engström S, Mölsted S, Lindström K, et al. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand J Infect Dis* 2004;36:213-8.
- [9] Cals JWL, Butler CC, Hopstaken RM, et al. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374.
- [10] Little P, Stuart B, Francis N, et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet* 2013;382:1175-82.

Tests de diagnostic rapide aux urgences : lesquels ? Intérêts ? Limites ?

F. Dubos^{1,2,*}, A. Hochart¹, S. Bontemps¹, A. Martinot^{1,2}

¹Univ. Lille, CHU Lille, Urgences pédiatriques et maladies infectieuses, F-59000 Lille, France

²Univ. Lille, EA2694, Santé publique : épidémiologie et qualités des soins, F-59000 Lille, France

1. Introduction

Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont des examens complémentaires réalisables par le médecin sans laboratoire, avec un résultat obtenu dans le temps de la consultation. L'évaluation des TDR étudie les qualités de tout examen biologique : précision de la mesure, reproductibilité, valeurs diagnostiques, utilité diagnostique, applicabilité et apport médico-économique de sa mise en place. Le terme même d'examen complémentaire souligne l'importance des données cliniques dans l'interprétation du résultat. La démarche probabiliste aux urgences est la règle dans les situations cliniques rencontrées, et la décision médicale dépend rarement du seul résultat du TDR mais d'une expertise plus complexe prenant en compte les critères cliniques (prévalence de l'affection, facteurs de risque, symptômes et signes cliniques de l'enfant).

2. Quels TDR pour l'enfant aux urgences ?

Parmi toutes les qualités requises d'un TDR, la facilité d'utilisation et la rapidité d'obtention du résultat sont des conditions importantes pour l'utilisation d'un TDR aux urgences. Les TDR streptococciques, grippe ou autres virus respiratoires, la bandelette urinaire, les tests rapides pour les rotavirus ou les adénovirus sont des tests ayant ces propriétés avec habituellement des résultats en moins de 15 minutes. Le quick test tétanos est également utile, performant et rapide pour savoir si un enfant admis pour une plaie mais avec un statut vaccinal inconnu, est correctement protégé contre le tétanos. Le TDR streptococcique a un intérêt en France pour limiter les prescriptions antibiotiques aux seuls enfants avec un test positif. Il n'est pas utilisé en Grande-Bretagne, et n'est plus recommandé en Belgique et aux Pays-Bas puisque l'antibiothérapie de l'angine à streptocoque est considérée inutile dans ces pays en dehors des terrains à risque, la survenue de complications sur terrain sain étant extrêmement rare. Il faudrait traiter plus de 4000 angines pour éviter une complication dans le mois qui suit l'épisode. Même s'il n'a été validé que pour l'angine, le TDR streptococcique peut aussi être utile

dans d'autres situations, comme l'anite ou la pleurésie à Streptocoque du groupe A, permettant d'ajuster le traitement de façon la plus appropriée. Le TDR grippe peut avoir un intérêt s'il est positif pour prescrire un traitement antiviral pour les personnes à risque : maladie chronique à risque de décompensation, cas contact de femme enceinte ou de personnes fragiles. Il peut aussi permettre d'éviter des bilans excessifs, inutiles ou des traitements antibiotiques lors de fièvres prolongées inexpliquées, de pics de fièvre mal tolérés, d'infections respiratoires basses. Il faut pour cela que la sensibilité du test utilisé soit suffisamment importante ce qui n'est pas le cas de tous les TDR grippe. Les tests virologiques de détection des antigènes des rotavirus ou des adénovirus dans les selles n'ont d'intérêt qu'épidémiologique ou pour aider aux mesures de précaution et de répartition des patients en hospitalisation.

Certains tests microbiologiques, bien qu'obtenus rapidement, ne sont pas des TDR. Le test antigénique pneumococcique par immunochromatographie (BINAX) est un test rapide, mais n'est pas encore de la biologie délocalisée. Il peut permettre toutefois d'aider rapidement au diagnostic d'infections invasives à pneumocoque telles que les méningites, les pleurésies, ou toute autre infection à pneumocoque d'un milieu habituellement stérile. Les PCR en temps réel actuellement proposées permettent d'obtenir des résultats rapides mais nécessitent un laboratoire spécialisé, des conditions de réalisation qui ne permettent pas leur réalisation à n'importe quelle heure et un délai d'obtention des résultats qui reste encore actuellement d'environ 3 heures.

Le gaz du sang et les méthodes rapides de dosage de la protéine C-réactive (CRP) ou de la procalcitonine (PCT) en biologie délocalisée ne sont pas à proprement parler des TDR car ils ne servent pas à poser un diagnostic. Leur utilité diagnostique est réelle si l'examen est prescrit à bon escient, c'est à dire quand le résultat obtenu positif ou négatif fait varier suffisamment la probabilité du/des diagnostic(s) suspecté(s) pour modifier la conduite à tenir. Ainsi les tests à un point donné de la prise en charge (« point-of-care (POC) testings ») peuvent avoir une utilité dès la prise en charge aux urgences. Par exemple, la PCT aux urgences permet de diminuer la prescription d'antibiotiques dans les infections respiratoires de l'adulte et la durée du traitement. Chez l'enfant, seule la réduction de la durée du traitement a pour le moment été montrée. La PCT utilisée seule ou au sein d'une règle de décision clinique permet de distinguer de façon utile, à l'admission, les méningites bactériennes des méningites virales de l'enfant.

*Correspondance :
francois.dubos@chru-lille.fr

3. Utilité diagnostique d'un TDR

L'utilité diagnostique est la capacité du test à permettre une décision fondée sur une modification pertinente de la probabilité du diagnostic avant et après le résultat du test, permettant de passer d'une zone de probabilité incertaine avant le TDR à une zone décisionnelle après le test. La probabilité après le test est-elle devenue suffisamment élevée pour débiter un traitement sans réaliser d'autre examen ? Ou au contraire devenue suffisamment faible, en dessous du risque tolérable de ne pas faire un diagnostic ? L'utilité diagnostique, difficile à mesurer, est au mieux évaluée par des études contrôlées d'une stratégie incluant le TDR avec une stratégie sans TDR (ou au moins sans connaissance du résultat du TDR). Le raisonnement probabiliste est la règle dans nos décisions en urgence : le résultat d'un TDR renforce ou diminue la probabilité d'une hypothèse diagnostique mais ne permet que rarement un diagnostic de certitude. Lorsque nous utilisons un test diagnostique, nous partons d'une suspicion clinique, c'est à dire d'une probabilité (probabilité pré-test) que la maladie soit présente. Le test doit confirmer ou exclure cette maladie avec la plus grande certitude possible. Un résultat positif doit donner la probabilité post-test la plus grande et un résultat négatif la plus faible. La détermination des rapports de vraisemblance (positif : RVP et négatif : RVN) est ainsi particulièrement utile car ceux-ci englobent dans un même chiffre les qualités de Se et Sp du test ($RVP = Se / 1 - Sp$; $RVN = (1 - Se) / Sp$) et mesurent l'apport diagnostique du test de façon globale tout en étant indépendants de la prévalence. Ainsi le TDR de l'angine à streptocoque du groupe A a des RVP et RVN respectivement à 21 et 0,15 selon les données d'une méta-analyse récente. À l'inverse, même si les tests de détection rapide des antigènes du Virus Respiratoire Syncytial sont performants chez l'enfant, cette utilité diagnostique doit s'accompagner d'un intérêt dans la prise en charge en urgence de l'enfant, non évident actuellement avec ce test.

4. Limites des TDR aux urgences

La réalisation et l'interprétation d'un TDR doivent s'adapter au contexte. Par exemple la réalisation d'une bandelette urinaire sur un recueil des urines au sachet doit être évitée si le nourrisson a un point d'appel évident à sa fièvre. Le risque est trop grand de diagnostiquer à tort une infection urinaire avec toutes les conséquences thérapeutiques et de suivi induites.

Le risque des tests rapides, diagnostiques ou non, sont leur utilisation par excès. Ainsi la tentation peut être grande de proposer la recherche de la grippe à tous les patients fébriles en période épidémique, de doser une CRP rapide trop facilement. L'utilisation par excès de ces tests induit souvent un surcoût, peut amener à prescrire des antibiotiques par excès et peut conduire à des difficultés d'interprétation qui n'auraient pas été rencontrées sans la réalisation du test.

Un TDR peut être intéressant dans ses performances diagnostiques, sans que le résultat ait forcément une implication sur la prise en charge. L'identification en urgence d'un virus respiratoire ou digestif a peu d'intérêt s'il n'y a aucun traitement spécifique ou aucune modification dans la prise en charge diagnostique et/ou dans l'orientation du patient.

Enfin, la précision et la reproductibilité des mesures et l'absence de facteur interférant avec le dosage sont des qualités vérifiées avant la mise sur le marché de ces tests. Cependant les TDR proposés actuellement sont de plus en plus sophistiqués avec des machines qui nécessitent des étalonnages réguliers. Une validation périodique de la machine par le laboratoire de référence pour cette technique peut être nécessaire afin de confirmer la performance de l'outil, telle qu'elle est annoncée par le fabriquant.

Références

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

Hypercalcémie néonatale - dosage des métabolites : un nouveau marqueur

A. Molin^{1,3,*}, M. Nowoczyn^{2,3}, M.-H. Read², M. Kaufman⁴, G. Jones⁴, M.-L. Kottler^{1,3}

¹CHU de Caen, service de Génétique, laboratoire de Génétique moléculaire et Centre de référence Maladies rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphore, Caen, 14000, France

²CHU de Caen, laboratoire de Biochimie, Caen, 14000, France

³Université Caen Normandie, UFR de Médecine et Pharmacie, Caen, 14000, France

⁴Queen's University, Department of Biomedical and Molecular Sciences, Kingston, Ontario, Canada K7L3N6

La vitamine D issue de l'alimentation ou formée au niveau cutané sous l'action des rayonnements ultraviolets B n'est pas biologiquement active. Elle subit une activation séquentielle en deux étapes pour pouvoir lier son récepteur et exercer ses fonctions biologiques dont celles liées à l'homéostasie calcique. Cette activation nécessite la présence d'enzymes capables de former la 25-hydroxyvitamine D (25-OH D, forme dite de stockage) puis la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25-(OH)₂D ou calcitriol, forme dite hormonale). Afin de prévenir une accumulation toxique de vitamine D active, la liaison de la 1,25-(OH)₂D à son récepteur favorise l'expression de l'enzyme responsable de la dégradation de la vitamine D, la vitamine D 24-hydroxylase codée par le gène *CYP24A1* (20q13.2).

Les mutations perte de fonction de *CYP24A1* ont récemment été associées à un phénotype d'hypercalcémie infantile autosomique récessive par un mécanisme dit d'hypersensibilité à la vitamine D (avec taux de parathormone adapté, bas voire indétectable) [1,2] ; ces mutations sont identifiées chez 28 % des patients [3]. L'étude d'une cohorte de patients présentant un phénotype d'hypersensibilité à la vitamine D suggère que le dosage seul de la 25-OH D et de la 1,25-(OH)₂D ne permet pas une identification précise des patients avec déficit de la vitamine D 24-hydroxylase [3]. En effet, un taux élevé de 25-OH D peut indiquer une intoxication par surdosage et de plus, ce taux est inconstamment élevé chez les sujets porteurs d'une mutation bi-allélique de *CYP24A1*. Le taux de 1,25-(OH)₂D est le plus souvent élevé chez les patients mutés, mais significativement plus faible que chez les patients sans mutation ou porteurs d'une mutation hétérozygote [3].

En revanche, le dosage de la 24,25-dihydroxyvitamine D (24,25-(OH)₂D), premier produit de dégradation de la 25-OH D et métabolite dihydroxylé sanguin le plus abondant, constitue un nouveau marqueur d'intérêt. Son dosage, couplé à celui de la 25-OH D, est réalisable par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), et permet le calcul d'un ratio (R) 25-OH D/24,25-(OH)₂D (réactif/produit) et l'évaluation *in vivo* de l'activité 24-hydroxylase [4]. En cas de déficit enzymatique, il y a accumulation de 25-OH D (le réactif)

et diminution de la synthèse de 24,25-(OH)₂D (le produit), d'où une augmentation significative de R. Ainsi, le ratio R évalué par la méthode décrite par Kaufmann et al. [4] est inférieur à 25 chez les sujets avec phénotype d'hypersensibilité à la vitamine D sans mutation de *CYP24A1* et chez l'ensemble des sujets porteurs d'une mutation hétérozygote du gène (les malades comme les apparentés sains). Au contraire, R est supérieur à 50 chez les sujets avec mutations bi-alléliques.

Ce test est actuellement complémentaires de l'analyse génétique. En effet, l'essentiel des mutations identifiées dans *CYP24A1* sont des faux-sens dont l'interprétation peut s'avérer difficile. En cas d'identification d'une variation génétique de signification indéterminée, l'existence d'un ratio normal oriente vers un caractère bénin et polymorphe tandis qu'un ratio augmenté serait en faveur d'une mutation pathogène. Enfin, il est possible de ne pas identifier les mutations responsables de la maladie en raison d'une localisation (mutations localisées dans un intron ou dans un promoteur) ou d'un type de mutation (remaniement de la structure du gène de type délétion ou duplication d'exon(s) particulier). Une élévation du ratio R permet d'identifier ces rares cas de faux négatifs de l'analyse génétique afin de conduire des explorations moléculaires complémentaires.

Références

- [1] Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in *CYP24A1* and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410–21.
- [2] Tebben PJ, Milliner DS, Horst RL, Harris PC, Singh RJ, Wu Y, et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and elevated calcitriol concentrations with autosomal dominant transmission due to *CYP24A1* mutations: effects of ketoconazole therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 2012;97:E423–7.
- [3] Molin A, Baudoin R, Kaufmann M, Souberbielle JC, Ryckewaert A, Vantghem MC, et al. *CYP24A1* mutations in a cohort of hypercalcemic patients: Evidence for a recessive trait. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E1343–52.
- [4] Kaufmann M, Gallagher JC, Peacock M, Schlingmann KP, Konrad M, DeLuca HF, et al. Clinical utility of simultaneous quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D by LC-MS/MS involving derivatization with DMEQ-TAD. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2567–74.

*Correspondance :
molin-a@lchu-caen.fr

Hyperparathyroïdie de l'enfant

A. Lienhardt-Roussie*

Centre de Référence des Maladies Rares du Métabolisme Phosphocalcique, Endocrinologie Pédiatrique – Service de Pédiatrie, Hôpital Mère Enfant – CHU Dupuytren, 8 Av D Larrey, 87042 Limoges cedex, France

L'hyperparathyroïdie est une pathologie exceptionnelle chez l'enfant, que ce soit en période néonatale ou chez l'enfant plus grand. Une augmentation des taux sériques de PTH (parathormone) inadaptée la définit. Cette augmentation peut être due à une atteinte des glandes parathyroïdes (hyperparathyroïdie primaire) ou réactionnelle à une autre pathologie (hyperparathyroïdie secondaire) [1].

L'hyperparathyroïdie primaire touche principalement le grand enfant (10-15 ans). Diagnostiquer une hyperparathyroïdie primaire semble facile mais... il faut savoir l'évoquer. En effet la symptomatologie clinique, essentiellement due à l'hypercalcémie et à l'hyperparathyroïdie et à leurs conséquences, peut être frustrante voire trompeuse comme très bruyante. L'hypercalcémie est parfois asymptomatique et de découverte fortuite lors d'un bilan, ou symptomatique : signes digestifs variés plus ou moins chronique (nausées, vomissements, douleurs abdominales, pancréatite), signes généraux (asthénie, céphalées, amaigrissement, polyuro-polydypsie) troubles neuropsychiques, signes orthopédiques (douleurs musculaires-osseuses-articulaires, troubles de la marche, boiterie), signes urologiques (colique néphrétique) ou hypercalcémie aiguë menaçante. Le mode d'entrée diagnostique peut également être une anomalie radiologique avec des signes d'hyper résorption osseuse secondaires à l'hyperparathyroïdie (démérialisation, corticales des os longs amincies, disparition de la lamina dura, ostéolyse de la houppe de la troisième phalange, de la clavicule) ou découverte fortuite d'une néphrocalcinose [1]. Le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire sera confirmé par une PTH sérique élevée associée à une hypercalcémie et une hypophosphatémie.

Les principales étiologies des hyperparathyroïdies primaires à rechercher chez l'enfant sont :

- **Les atteintes du récepteur sensible au calcium (CaSR).** Ce sont des atteintes génétiques de transmission dominante autosomique (gènes : CaSR, GNA11, AP2S1) ou immunologiques (anticorps anti CaSR). L'hypercalcémie est généralement bien supportée voire totalement asymptomatique et sa découverte fortuite ou au décours d'une enquête familiale génétique. Certains enfants peuvent être symptomatiques [2].
- **Adénome isolé.** Le premier challenge est de mettre en évidence l'adénome (échographie, scintigraphie MIBI, pet scan) puis de réaliser une enquête à la recherche d'étiologies particulières

(néoplasie endocrinienne multiple, carcinome, syndrome hyperparathyroïdie / tumeur mandibulaire / atteintes rénales / gène HRTP2) [1].

- **Néoplasies endocriniennes multiples (NEM).** Devant toute hyperparathyroïdie primaire, il faut envisager une possible NEM : NEM 1, gène Menin, dominant autosomique, adénomes multiples (parathyroïde, hypophyse, pancréas endocrine), début possible à l'adolescence par un adénome parathyroïdien ; NEM 2A, gène RET, tumeurs (phéochromocytome, cancer médullaire parathyroïdien), plus rare chez l'enfant [1].

La prévalence de ces étiologies est peu connue à ce jour car peu d'études s'y sont intéressées. La seule étude multicentrique française publiée en 2008 décrit 44 enfants sur 55 cas (11 néonataux) diagnostiqués à l'âge de 13 ans en moyenne (6-18 ans). 29 adénomes, 9 hyperplasies, 2 NEM 1 [3]. La prédominance des adénomes est en accord avec les 3 séries américaines antérieures [1]. La prise en charge thérapeutique repose sur l'exérèse chirurgicale en cas d'adénome. Concernant les pathologies du CaSR, l'abstention thérapeutique est généralement la règle mais parfois nous pouvons être amenés à prescrire des calcimimétiques (Cinacalcet®).

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les hyperparathyroïdies secondaires d'étiologies diverses : hypocalcémie chronique, carence en vitamine D et/ ou calcium, insuffisance rénale, malabsorption.

Ainsi, l'hyperparathyroïdie primaire de l'enfant est rare, de diagnostic parfois délicat en dehors des révélations par une hypercalcémie menaçante. L'enquête étiologique est indispensable, non seulement pour proposer une thérapeutique adaptée mais également en termes de suivi de l'enfant, voire de sa famille en présence d'une étiologie génétique.

Références

- [1] Mallet E, Castanet M. Hyperparathyroïdies. In : Garabédian, Linglart, Lienhardt, Mallet ed. Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant. Paris : Lavoisier 2011 : p. 67-74.
- [2] Lienhardt-Roussie A. Pathologies du récepteur calcium. In : Linglart, Bachetta ed. Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant. Paris : Doin 2015 : p. 126 -131.
- [3] Mallet E. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). Horm Res 2008;69:180-8.

*Correspondance :
anne.lienhardt@chu-limoges.fr

Congrès de la Société Française de Pédiatrie

Marseille, 17-19 mai 2017

SOMMAIRE

SESSION DES LAURÉATS 2015

1 – Prix de la SFP n° 3

- 137 Effet de l'inhibition pharmacologique d'IRE1 α dans la sécrétion d'IFN de type I par les cellules dendritiques plasmacytoïdes après stimulation TLR9
D. Urbina, E. Gatti, P. Pierre

2 – Prix de la SFP n° 4 - AJP

- 139 Impact des morphiniques et des inhibiteurs calciques sur l'hémodynamique et le système nerveux autonome du fœtus : étude expérimentale chez la brebis
M. Recher, V. Debarge, C. Garabedian, L. Butruille, J. Dejonckheere, Y. Clermont, P. Deruelle, L. Storme

3 – Prix de la SFP n° 5

- 140 Barrière Digestive et Arthrite Juvénile Idiopathique
C. Ducrocq, U. Meinzer

4 – Prix de la SFP n° 7 / Evian-Danone

- 142 Épilepsie avec crises partielles migrantes du nourrisson (ECPMN) liée à une mutation KCNT1 : caractéristiques semi-quantitatives et étude de la propagation des crises
M. Kuchenbuch, A. Kaminska, A. de saint martin, H. Maurey, N. Villeneuve, M. Milh, F. Wendling, P. Benquet, R. Nabbout

5 – Prix de la SFP n° 8 / Pampers

- 145 Effet de la langue maternelle sur la motricité quadrupède du nouveau-né
C. Dollat, C. Hym, M. Barbu-Roth

6 – Prix GFGHNP

- 148 Description d'un nouveau syndrome Oto-Ostéo-Hépat-Entérique associé à des mutations perte de fonction du gène UNC45-A
C. de Leusse, C. Esteve, E. Marinier, P. Bourgeois, A. Delarue, E. Dugelay, L. Faivre, M. Kimuta, C. Lacoste, P. Gauchez, F. Merono, Y. Rimet, B. Roquelaure, J. Sarles, X. Stephenne, J.-P. Hugot, C. Badens, A. Fabre

7 – Prix SP2A

- 151 Cellules MAIT et tuberculose chez l'enfant
C. Malka Ruimy, A. Faye, S. Caillat-Zucman, V. Houdouin

8 – Prix Guigoz Nestlé SFP de pédiatrie générale

- 153 Impact de l'implémentation des recommandations SFP/SPILF/GPIP 2011 sur l'antibiothérapie pour les infections ORL et respiratoires aiguës dans les ordonnances de sortie aux urgences pédiatriques de l'APHP
N. Ouldali, X. Bellêtre, K. Milcent, R. Guedj, L. de Pontual, B. Cojocar, V. Soussan-Banini, I. Craiu, D. Skurnik, V. Gajdos, G. Chéron, R. Cohen, C. Alberti, F. Angoulvant

9 – Prix de la SFP n° 3 2014

- 156 Évaluation ex vivo par chémogramme de leucémie aiguë lymphoblastique au diagnostic et à la rechute
A. Sterin, C. Montersino, A. Restouin, A. Goubard, R. Castellano, G. Michel, Y. Collette

10 – Prix de la SFP n° 4 2014

- 165 L'épilepsie avec pointes ondes continues au cours du sommeil : modélisation animale
C. Desprairies, J. Enderlin, N. Dupuis, S. Auvin

11 – Prix SFEIM 2014

- 167 Rhabdomyolyses liées au déficit en Lipin-1 : perspectives thérapeutiques
C. Wicker, Y. Hamel, F.-X. Mauvais, A. Legendre, L. Dupic, B. Bader-Meunier, P. de Lonlay

12 – Prix SFP - AJP 2014

- 168 Évaluation des déterminants de la prescription de la corticothérapie postnatale en Europe chez les prématurés nés avant 30 semaines d'aménorrhée. Étude de cohorte EPICE
A. Nuytten, H. Behal, A. Duhamel, P.-H. Jarreau, A. Piedvache, J. Zeitlin, P. Truffert

13 – Prix SFRP Gallia 2014

- 171 Influence de la croissance de la première semaine de vie sur le devenir neurologique à 2 ans des nouveau-nés prématurés des moins de 29 semaines d'aménorrhée : cohorte EPIPAGE2
M. Danielo

14 - Prix SP2A

- * Étude du rôle des microARNs dans la régulation de gènes différentiellement exprimés dans des cellules épithéliales bronchiques primaires infectées par *Pseudomonas aeruginosa* dans le contexte de la mucoviscidose
H. Petat

15 – Prix Christian Nezelof

- 172 Quantification du développement cérébral sain et pathologique en IRM
G. Auzias
- * Stratégies diagnostiques des pharyngites de l'enfant. Du test de diagnostic rapide aux règles de décision clinique
J. Cohen
- 174 MMP21, un gène important pour la mise en place de l'asymétrie gauche-droite, est impliqué dans l'hétérotaxie chez l'Homme
A. Guimier

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

* Texte non parvenu

Effet de l'inhibition pharmacologique d'IRE1 α dans la sécrétion d'IFN de type I par les cellules dendritiques plasmacytoïdes après stimulation TLR9

D. Urbina*, E. Gatti, P. Pierre

Laboratoire de biologie des cellules dendritiques, Centre d'Immunologie de Marseille Luminy, CNRS, INSERM, Aix-Marseille Université, Parc Scientifique et Technologique, 163 Avenue de Luminy, 13009 Marseille, France

1. Introduction

Le réticulum endoplasmique est un compartiment cellulaire essentiel pour la synthèse et le repliement des protéines sécrétées et transmembranaires. Certaines conditions environnementales comme le manque de nutriments ou le stress oxydatif vont conduire à l'accumulation de protéines non ou mal repliées et donc au stress réticulaire. L'Unfolded Protein Response (UPR) est la réponse cellulaire à ce stress au niveau transcriptionnel et traductionnel. Il existe une relation entre les voies de réponse au stress réticulaire et l'activation de l'immunité innée [1,2]. Cette relation a été montrée dans des pathologies médiées par l'interféron de type I [3,4], dont les principales sécrétrices sont les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs) [5]. L'enzyme IRE1 α participe à l'une des voies de réponse au stress réticulaire [6] *via* son activité d'endoribonucléase. Deux activités bien distinctes de cette RNase ont été mises en évidence : l'épissage de l'ARNm codant pour le facteur de transcription X-box Binding Protein 1 (XBP1) d'une part et la dégradation d'autres ARNm associés au réticulum endoplasmique, le Regulated Ire1-Dependent Decay (RIDD) d'autre part [7]. Nous proposons d'étudier ici le rôle physiologique d'IRE1 α dans la production d'IFN de type I dans les pDCs à l'aide d'une inhibition pharmacologique.

2. Matériel et méthodes

La lignée cellulaire CAL-1 et des cellules plasmacytoïdes dendritiques humaines sont utilisées. Le TLR9 est un Toll-Like Receptor (TLR) endosomal, reconnaissant des motifs moléculaires associés aux pathogènes de type ADN simple brin, dont l'activation entraîne la sécrétion d'IFN. La stimulation du TLR9 est faite par CpG-B et le contrôle positif de stress réticulaire par Thapsigargin.

gine. L'inhibition fonctionnelle de l'activité RNase d'IRE1 est faite par adjonction au milieu de l'inhibiteur 4 μ 8c. Nous avons étudié les différents paramètres par Western-Blot, qPCR ou cytométrie de flux.

3. Résultats

Nous avons évalué l'activité d'IRE1 α en étudiant l'état de phosphorylation de l'enzyme et son activité RNase. Toutes les conditions d'activation induisent un changement de phosphorylation d'IRE1 α , en présence de l'inhibiteur ou non. Il existe une activité d'épissage de l'ARNm d'XBP1 élevée à l'état basal en accord avec l'hypertrophie du réticulum observée dans ces cellules. Elle est peu modifiée lors de la stimulation TLR9, mais augmente en cas de stress réticulaire. L'adjonction de 4 μ 8c diminue l'épissage de l'ARNm et donc sa traduction comme observé par Western Blot. Ces résultats nous permettent de confirmer que le 4 μ 8c inhibe l'activité endoribonucléase d'IRE1 α dans les CAL-1, de manière concomitante à une modification qualitative de la phosphorylation. Cependant, nous ne pouvons pas établir de lien de causalité entre le statut de phosphorylation et l'activité d'épissage.

Nous avons étudié la régulation transcriptionnelle des cytokines dans les CAL-1 par qPCR. Lors de l'activation par CpG-B, il y a augmentation de la transcription de gènes pro-inflammatoires comme le TNF α *via* la voie NF- κ B ainsi que des gènes IFN de type I *via* la voie IRF7, de 150 % environ [5]. L'inhibition d'IRE1 α potentialise l'augmentation de l'expression des ARNm des IFN de type I lors de la stimulation TLR9. Nous avons retenu deux hypothèses pour expliquer cette observation : soit une diminution de la dégradation de l'ARNm par inhibition de l'activité RIDD de la RNase, soit une majoration de la transcription liée à l'activation des voies IRF-dépendantes par des mécanismes de compensation de la voie IRE1 déficiente.

Pour comprendre la différence d'expression d'ARNm d'IFN β en présence de 4 μ 8c, nous avons étudié sa dégradation et nous observons que l'augmentation d'expression de l'ARNm d'IFN après inhibition d'IRE1 α est liée à une majoration de la trans-

*Correspondance :
diego.urbina@ap-hm.fr

cription plutôt que l'inhibition de la dégradation liée à l'activité RNase. Nous observons que l'inhibition du RIDD, si elle joue un rôle, n'apparaît que de manière tardive dans la dégradation de l'ARNm. L'impact du 4μ8c sur l'expression de l'ARNm d'IFNβ semble donc être plutôt lié à des modifications de la signalisation qu'à l'inhibition de la RNase.

Nous avons donc étudié la voie de signalisation IRF-dépendante, médiée par TBK1 et conduisant à la production d'interféron de type I. On observe que la phosphorylation de TBK1 est augmentée après stimulation du TLR9 et non par le stress réticulaire. En présence de 4μ8c, la proportion de Phospho-TBK1 augmente à l'état basal et après 3 heures d'activation par le CpG-B. Ces résultats concordent avec l'augmentation du niveau d'ARNm, qui peut être donc expliquée par l'activation de la voie IRF-dépendante en cas d'inhibition d'IRE1α. Ces résultats suggèrent que la voie IRE1α va réagir différemment selon qu'il s'agisse d'une stimulation TLR9 spécifique ou de stress réticulaire global.

Comme nous l'avons vu, le 4μ8c modifie de manière qualitative la phosphorylation d'IRE1α. Nous nous sommes demandés si c'était cette variation de phosphorylation qui induisait une majoration d'expression de l'ARNm d'INF de type I, et si elle était liée à une augmentation de sécrétion protéique. Par cytométrie de flux, nous avons analysé de manière quantitative la phosphorylation d'IRE1α. Il existe deux états de phosphorylation différents : élevé (HIP : High Ire1 Phosphorylation) et faible (LIP : Low IRE1 Phosphorylation). À l'état basal, IRE1α est dans l'état HIP. L'activation TLR9 entraîne une modification de la phosphorylation vers l'état LIP, de manière inverse au traitement par Thapsigargine (passage vers l'état HIP). Nos résultats montrent que les cellules dans l'état LIP sont celles qui produisent de l'IFNα lors de la stimulation TLR9 et que l'inhibition d'IRE1α entraîne une augmentation du nombre de cellules plasmacytoïdes dendritiques vers cet état LIP.

4. Discussion

Martinon et al. [8] ont montré dans les macrophages que l'activation de l'épissage d'XBP1 *via* les TLR permet de maintenir une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. De même, les pDCs ont un niveau basal d'épissage d'XBP1 élevé, qui est peu modifié par la stimulation du TLR9 contrairement aux conditions de stress réticulaire. Toutefois, la stimulation de TLR9 peut réguler une autre fonction d'IRE1 différente de l'UPR.

Nos résultats indiquent que le niveau de phosphorylation d'IRE1α reflète l'activation de la cellule et que les pDCs sont dans un état de phosphorylation HIP en dehors d'une stimulation TLR. Le 4μ8c modifie l'état de phosphorylation à l'état basal d'IRE1α

dans les pDCs et dans la lignée cellulaire CAL-1 : on observe un passage vers un état de phosphorylation LIP qui correspond à l'état de phosphorylation observé après stimulation par le CpG-B, ainsi qu'une majoration de l'expression de l'ARNm d'INF de type I. Cette différence d'expression est liée à une majoration de la transcription, sous-jacente à la signalisation de la voie IRF-dépendante, et non à une diminution de la dégradation de l'ARNm par le RIDD.

Hacker et al. [9] ont montré que TRAF3 jouait un rôle dans l'induction d'IFN de type I ainsi qu'un rôle de régulation négative dans l'activation de la voie NF-κB lors de la stimulation TLR4. TLR9 recrutant également TRAF3 *via* MyD88, il est possible que l'inhibition d'IRE1α potentialise l'effet d'induction de l'IFN. Une autre hypothèse implique la protéine Stimulator of Interferon Genes (STING), impliquée dans la production des IFN de type I *via* l'activation d'IRF3 [10]. Sa fonction est dépendante de l'expression d'IRE1α et de son activité d'épissage d'XBP1 [11]. Le complexe de signalisation est formé par STING, TRAF3 et TBK1, et nous avons observé que la phosphorylation de TBK1 est augmentée lors de l'inhibition d'IRE1α. Il est possible que le 4μ8c entraîne des modifications dans la production d'IFN en agissant sur l'ensemble du complexe.

IRE1α et XBP1 jouent un rôle important dans le développement de cellules fortement sécrétrices comme les plasmocytes [11] ou les acinis pancréatiques [12]. Nous ne savons pas encore pourquoi les pDCs ont un niveau d'épissage basal d'XBP1 si élevé contrairement aux autres cellules dendritiques. IRE1α participe au développement du réticulum endoplasmique afin de permettre la sécrétion rapide et importante de l'IFN de type I en réponse à un stimulus microbien, et une anomalie de ce rôle homéostatique pourrait être pathogène.

L'inhibition fonctionnelle d'IRE1α entraîne une majoration d'expression transcriptionnelle d'IFN de type I après stimulation du TLR9. Cet effet est lié à une majoration de la signalisation intracellulaire et non à une inhibition du rôle de dégradation connu d'IRE1α. Nous mettons en évidence une nouvelle fonction distincte d'IRE1α de la réponse au stress réticulaire classique. Cette fonction secondaire à une modification de son état de phosphorylation entraîne une augmentation de signalisation des voies IRF-dépendantes par un mécanisme différent de l'épissage d'XBP1 et du RIDD.

Références

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

Impact des morphiniques et des inhibiteurs calciques sur l'hémodynamique et le système nerveux autonome du fœtus : étude expérimentale chez la brebis

M. Recher^{1,2,*}, V. Debarge^{2,3}, C. Garabedian^{2,3}, L. Butruille², J. Dejonckheere², Y. Clermont^{2,3}, P. Deruelle^{2,3}, L. Storme^{2,4}

¹Équipe d'Accueil EA4489, Université de Lille 2, Lille, France

²Service de Réanimation Pédiatrique, CHRU Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, France

³Service de Gynécologie-Obstétrique, CHRU Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, France

⁴Service de Réanimation Néonatale, CHRU Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, France

1. Introduction

La surveillance du bien-être fœtal est un enjeu de taille afin de s'assurer des conditions de développement optimales. L'homéostasie fœtale est régulée par le système nerveux autonome (SNA). La variabilité du rythme cardiaque (VRC) reflète indirectement l'activité du SNA. Notre équipe a développé un nouvel index (le Fetal Stress Index, FSI) basé sur l'analyse de la VRC fœtal, reflétant le bien être fœtal par la mesure du tonus parasympathique. L'objectif de ce travail était de déterminer l'impact cardiovasculaire et sur le système nerveux autonome fœtal de l'administration de thérapeutiques antalgiques et anti-hypertensives chez la brebis.

2. Matériels et méthodes

Des brebis gestantes ont été opérées et le fœtus chroniquement instrumenté. Deux protocoles ont été réalisés : l'injection de nicardipine à la brebis à dose croissante de 1 à 6 mg/h, et l'injection de 20 mg en bolus de nalbuphine à la brebis. Les paramètres hémodynamiques ainsi que l'évolution du tonus parasympathique *via* le FSI ont été recueillis chez le fœtus.

3. Résultats

Quatorze fœtus sur 22 brebis incluses ont fait l'objet d'expérimentation. L'administration de nicardipine à la brebis ne modifiait pas l'hémodynamique fœtale, mais le FSI augmentait significativement à partir de 6 mg/h de nicardipine. L'injection de nalbuphine à la brebis permettait d'augmenter significativement le tonus parasympathique sans modification des paramètres hémodynamiques.

4. Conclusion

L'administration de thérapeutiques antalgiques et d'inhibiteur calcique à la brebis a une répercussion sur le SNA du fœtus. La poursuite de l'étude du SNA fœtal nous permettra d'affiner notre compréhension de son fonctionnement et de ses variations dans de multiples situations physiologiques ou pathologiques.

Références

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

*Correspondance :
morgan_recher@hotmail.fr



Barrière digestive et Arthrite Juvenile Idiopathique

C. Ducrocq^{1,*}, U. Meinzer^{1,2,3}

¹AP-HP, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

²Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 5 Rue Thomas Mann, 75013 Paris, France

³INSERM, UMR1149, Faculté de Médecine Paris Diderot Paris 7 – site Bichat 16 rue Henri Huchard, 75890 Paris Cedex 18, France

1. Introduction

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) regroupe l'ensemble des maladies se manifestant par des atteintes inflammatoires articulaires débutant avant l'âge de 16 ans, d'une durée supérieure à 6 semaines et sans cause identifiable [1]. Sa prévalence est de 16 à 150 cas pour 100 000 enfants [2]. Les causes de l'AJI restent inconnues.

Un grand nombre de données suggèrent que des anomalies de la barrière intestinale pourraient jouer un rôle dans le développement de l'arthrite. L'importance du rôle des bactéries de la flore digestive a d'ailleurs été mise en évidence expérimentalement en utilisant divers modèles de souris gnotobiotiques [3,4]. Par ailleurs, une augmentation de la perméabilité intestinale a été observée dans plusieurs maladies se manifestant par une inflammation articulaire. C'est le cas de l'arthrite juvénile idiopathique, de la spondylarthrite ankylosante ou encore de la spondylarthropathie associée aux maladies inflammatoires du tube digestif [5,6,7].

Il semble donc exister un lien entre arthrite et barrière intestinale d'une part, et arthrite et bactéries de la flore digestive d'autre part. Le lien entre perméabilité intestinale et développement d'une arthrite n'a jamais été démontré.

Notre étude cherche à établir un lien entre perturbations de la barrière intestinale et arthrite. Nous avons choisi d'utiliser un traitement par carraghénane pour modifier la perméabilité intestinale. Le carraghénane (CGN) est un polysaccharide extrait d'algues rouges servant d'agent d'épaississement et de stabilisation dans l'industrie alimentaire. Il porte le code E407 de la classification des additifs alimentaires. Plusieurs études expérimentales, réalisées chez le rongeur, suggèrent que l'exposition chronique aux CGN avait un impact sur le fonctionnement de la barrière digestive [8,9].

2. Matériel et Méthode

Nous avons mis au point les conditions de préparation des CGN afin qu'ils puissent augmenter la perméabilité intestinale chez des souris C57Bl/6. Nous avons pour cela utilisé deux techniques principales : d'abord la technique *in vitro* de transwell avec une monocouche de cellules Caco-2 qui sont des cellules épithéliales intestinales issues d'un adénocarcinome colique humain ; puis la technique *ex vivo* des chambres de Ussings, avec des biopsies intestinales de souris. Nous avons ensuite induit une arthrite de type Collagen Induced Arthritis (CIA) chez ces souris, l'un des modèles animal les plus utilisés dans l'étude des arthrites auto-immunes [10]. Nous avons enfin évalué l'évolution de la sévérité de l'arthrite des souris traitées par CGN en les comparant à un groupe contrôle non traité.

3. Résultats

Les CGN sont responsables *in vitro* d'une augmentation de la perméabilité d'une monocouche de cellules caco 2 et, *ex vivo*, d'une augmentation de la perméabilité intestinale au niveau de l'iléon des souris C57Bl/6.

L'augmentation de la perméabilité intestinale induite par des CGN chez des souris C57Bl/6 avec CIA est associée à une augmentation de la sévérité de l'arthrite, en comparaison à un groupe de souris C57Bl6 non traitées (Fig. 1).

4. Discussion & conclusion

Nos résultats sont compatibles avec l'existence d'un lien entre altération de la barrière intestinale et sévérité de l'arthrite. D'avantage d'études sont nécessaires pour le confirmer. Cela pourrait ouvrir la voie vers de nouvelles cibles thérapeutiques dans l'arthrite comme par exemple des modulateurs de la perméabilité intestinale ou de la flore intestinale tels que les probiotiques.

Par ailleurs, nos données remettent en question l'innocuité de l'utilisation des CGN dans l'industrie alimentaire.

*Correspondance :
camille77_7@hotmail.fr

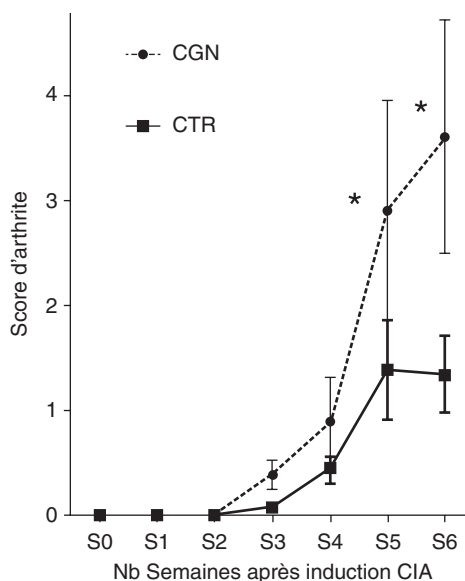


Figure 1. Sévérité de l'arthrite CIA chez des souris C57Bl/6 traitées par des CGN.

N = 10 souris/groupe. * p < 0.05 Test statistique utilisé : t-Test.

Références

- [1] Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377:2138–49.
- [2] Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767–78.
- [3] Wu HJ, et al. Gut-Residing Segmented Filamentous Bacteria Drive Autoimmune Arthritis via T Helper 17 Cells. *Immunity* 2010;32:815–27.
- [4] Yoshitomi H, et al. A Role for Fungal β -glucans and Their Receptor Dectin-1 in the Induction of Autoimmune Arthritis in Genetically Susceptible Mice. *The Journal of Experimental Medicine* 2005;201:949–60.
- [5] Mielants H, et al. Intestinal Mucosal Permeability in Inflammatory Rheumatic Diseases. I. Role of Antiinflammatory Drugs. *The Journal of Rheumatology* 1991;18: 389–93.
- [6] Mielants H et al., Intestinal Mucosal Permeability in Inflammatory Rheumatic Diseases. II. Role of Disease. *The Journal of Rheumatology* 1991;18:394–400.
- [7] Picco P, et al. Increased Gut Permeability in Juvenile Chronic Arthritides. A Multivariate Analysis of the Diagnostic Parameters. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2000;18:773–8.
- [8] Tobacman, J K. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environmental Health Perspectives* 2001;109: 983-94.
- [9] Weiner ML. Food additive carrageenan: Part II: A critical review of carrageenan in vivo safety studies. *Critical Reviews in Toxicology* 2014;44:244-69.
- [10] Brand DD, Latham KA, Rosloniec EF. Collagen-Induced Arthritis. *Nature Protocols* 2007;2:1269–75.



Épilepsie avec crises partielles migrantes du nourrisson (ECPMN) liée à une mutation KCNT1 : caractéristiques semi-quantitatives et étude de la propagation des crises

M. Kuchenbuch^{1*}, A. Kaminska², A. de saint martin³, H. Maurey⁴, N. Villeneuve⁵, M. Milh⁶, F. Wendling⁷, P. Benquet⁷, R. Nabbout⁸

¹Services de pédiatrie et de neurophysiologie clinique, Inserm U1099, Université de Rennes1, Inserm U1129, CHU de Rennes, Rennes, France, Rennes, France

²Service de neurophysiologie clinique, Inserm U1129, Hôpital Necker Enfants-Malades, Paris, France, Paris, France

³Service de neurophysiologie clinique, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France

⁴Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, APHP, Le Kremlin-Bicêtre, Paris, France

⁵Service de neurologie pédiatrique, Hôpital Henri Gastaut, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

⁶Service de neurologie pédiatrique, Inserm U910, Faculté de Médecine de La Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

⁷Inserm U1099, laboratoire Traitement Signal et Image, université de Rennes 1, Rennes, France, Rennes, France

⁸Service de neurologie pédiatrique, Inserm U1129, Université de Paris Descartes, Institut Imagine, Paris, France, Paris, France

1. Introduction

L'épilepsie avec crises partielles migrantes du nourrisson (ECPMN) fait partie du groupe des encéphalopathies épileptiques, pathologies rares touchant le nourrisson qui associe une épilepsie pharmacorésistante et un retard intellectuel. Ce syndrome, décrit initialement en 1995, se caractérise par l'apparition, avant l'âge de 6 mois, chez un nourrisson sans antécédent particulier, de crises épileptiques multifocales quasi ininterrompues. Les crises persistent et il s'installe rapidement un retard intellectuel et moteur avec arrêt des acquisitions et une microcéphalie acquise [1]. L'aspect « migrant » de ces crises est pathognomonique. Il s'agit en effet d'une activité monomorphe thêta ou alpha initialement cantonnée à une région cérébrale qui semble se déplacer d'une région à une autre et d'un hémisphère à un autre [1–3]. Cependant on ne sait pas si cet aspect est dû à des crises indépendantes, à la propagation d'une même décharge en différentes régions ou au déclenchement d'une décharge par une autre. En 2012, l'équipe du Pr Nabbout du Centre de Référence Épilepsies Rares (CRÉER) a découvert qu'une mutation du gène KCNT1 était responsable de la majorité des ECPMN (environ 60 % des cas). Cette mutation engendre un gain de fonction d'un

canal potassique sodium-dépendant fortement exprimé dans le canal qui contribue à la phase de repolarisation du potentiel d'action [4]. La caractérisation électrophysiologique de ces crises repose sur des analyses visuelles et semi-quantitatives.

L'objectif de cette étude est de caractériser quantitativement les EEG lors de crises partielles migrantes liées à la mutation KCNT1 et de déterminer si la migration est liée ou non à une propagation aléatoire des crises.

2. Matériel et méthode

Nous avons repris les enregistrements vidéo-EEG à 11 électrodes de scalp de 6 patients de moins de 2 ans ayant une mutation du gène KCNT1.

Nous avons initialement déterminé les variations spectrales lors du début et de la fin de 20 décharges chez 2 patients. Cela nous a permis de mettre un point un détecteur automatique basé sur la recherche de rupture de variations spectrales grâce à un algorithme de Page-Hinkley [5]. Le début et la fin de toutes les décharges ont ensuite été obtenues automatiquement voie par voie avant d'être validés visuellement. Les crises ont été quantifiées en termes de départ, de durée, de nombre d'électrodes impliquées, de localisation prédominante et de fréquence prédominante.

Nous avons ensuite étudié dans l'espace électrode les dynamiques de densités spectrales et cohérences non linéaires ($h\infty$) au cours des crises pour déterminer l'existence ou non de liaisons

*Correspondance :
mathieukuch@gmail.com

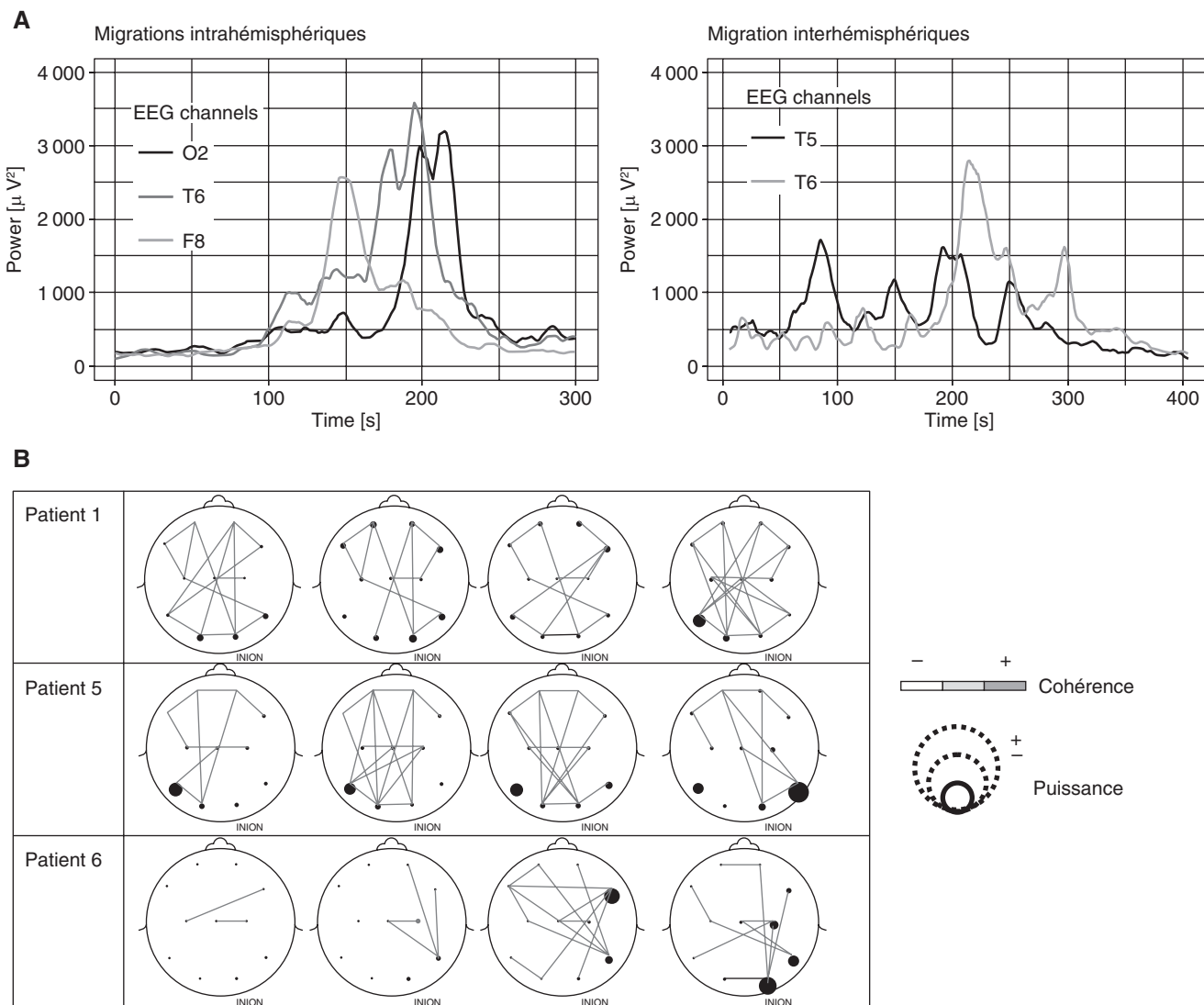


Figure 1. Exemple de propagation de crises dans le cadre de l'ECPMN.

Densité spectrale de la bande 4-10 Hz au cours du temps lors de migrations intrahémisphériques et interhémisphériques

Évolution de la densité spectrale de la bande thêta et de la cohérence non linéaire dans l'espace électrode chez 3 patients au cours d'une crise migrante (interhémisphérique pour le patient 1 et 5 et intrahémisphérique pour le patient 6).

des différents foyers de crises. Enfin nous avons représenté les différentes décharges lors des crises grâce à des chronogrammes (représentation graphique de l'évolution temporelle d'un signal) afin d'évaluer la présence ou non de reproductivité au sein des différentes crises.

3. Résultats

Quatre-vingt-dix-huit crises ont été analysées dans cette étude (16+/-5 crises par patient) et ont permis la détection de 836 débuts et fins de crises au sein des différentes voies EEG. Tous les patients avaient des départs de crises gauche et droit avec une implication statistiquement significative des régions temporo-occipitales (80+/-11 % des crises). La durée des crises pour un

même patient était reproductible (100s chez 4 patients et 200s pour les 2 autres). La fréquence prédominante de ces décharges était comprise entre 4 et 10 Hz chez tous les patients. Les crises impliquaient la grande majorité des électrodes (8+/-3 par crise). La puissance spectrale dans la bande 4-10 Hz prédominait nettement dans les régions temporales durant la crise chez tous les patients.

L'analyse de la dynamique de la densité spectrale en fonction du temps au cours des crises montrait un chevauchement spatial des décharges critiques mettant en évidence des migrations à la fois en inter-hémisphérique mais aussi en intrahémisphérique (Fig. 1.A). L'étude des dynamiques de puissances et de cohérences non linéaires au cours de la décharge indique que l'augmentation en puissance dans la région critique est associée à une augmentation de la cohérence assez diffuse

en faveur d'une propagation à large échelle de la décharge critique. Il existe notamment une propagation vers la région où va avoir lieu la migration (Fig. 1.B). L'étude des chronogrammes révèle qu'il existe des similarités dans la chronologie des crises chez un même patient.

4. Conclusion

Les crises dans le cadre des crises partielles migrantes du nourrisson semblent avoir des caractéristiques non aléatoires et reproductibles chez un même patient en termes de départ des crises, de fréquences de décharge, de localisation et de propagation des décharges. Ces arguments sont en faveur d'une dynamique non aléatoire.

Références

- [1] Coppola G, Plouin P, Chiron C et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995;36:1017-24.
- [2] Caraballo RH, Fontana E, Darra F et al. Migrating focal seizures in infancy: analysis of the electroclinical patterns in 17 patients. *J Child Neurol* 2008;23:497-506.
- [3] McTague A, Appleton R, Avula S et al. Migrating partial seizures of infancy: expansion of the electroclinical, radiological and pathological disease spectrum. *Brain* 2013;136:1578-91.
- [4] Barcia G, Fleming MR, Deligniere A et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. *Nat Genet* 2012;44:1255-9.
- [5] Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: A quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 2008;131:1818-30.

Effet de la langue maternelle sur la motricité quadrupède du nouveau-né

C. Dollat*, C. Hym, M. Barbu-Roth

Médecine et réanimation néonatales. Hôpital Cochin-Port Royal. Faculté Paris Descartes. 53, avenue de l'observatoire, 75014 Paris, France

1. Introduction

Dès sa naissance, le nouveau-né présente une motricité riche, faite de patterns de mouvements intégrés et organisés [1]. La marche quadrupède ou *crawling* représente le premier mode de déplacement actif et autonome du nouveau-né en position ventrale. Les caractéristiques cinématiques du *crawling* ont été étudiées récemment en plaçant le nouveau-né sur un skateboard adapté, le « *crawli* », facilitant ses déplacements et ses mouvements (Fig. 1) [2].

Le *crawling* n'est pas un simple réflexe. Il peut être contrôlé au niveau *supra-spinal* par différents facteurs olfactifs ou visuels : placé sur un tapis en position ventrale, le nouveau-né parcourt de plus grandes distances en réponse à l'odeur du sein maternel [3] et augmente ses mouvements de jambes en réponse au défilement de flux visuels projetés sur le sol et simulant son déplacement [4].

La langue maternelle entendue pendant la vie intra-utérine pourrait également avoir un impact positif sur le *crawling*. Le nouveau-né discrimine sa langue native d'une langue inconnue [5], et distingue deux langues inconnues de rythmes différents [6]. Le but de ce projet est d'étudier si le nouveau-né modifie sa mobilité quadrupède en réponse au rythme de sa langue maternelle (français) versus une langue inconnue de rythme différent (anglais) : notre hypothèse est que la langue native, mais pas étrangère, devrait augmenter le nombre de ses pas et la distance parcourue.

2. Matériels et méthodes

En 2016, nous avons inclus 24 nouveau-nés (âge au test médian = 50 h [rangs = 29-72]) à terme (39 semaines d'aménorrhées [38-42], poids de naissance = 3515 g [2910-4170]), ayant un allaitement maternel exclusif, et dont la mère avait parlé plus de 80 % du temps en français au cours de la grossesse.



Figure 1. Nouveau-né sur *crawli* équipé de 18 marqueurs 3D.

Étaient exclus les enfants à risque de mauvais développement psychomoteur ou de surdité permanente bilatérale, ainsi que ceux dormant pendant au moins un des deux essais de l'étude. Les tests se déroulaient à la Maternité Port-Royal, Paris, au sein du Babylab, équipé pour l'analyse 2D et 3D du mouvement. Le nouveau-né était testé en état d'éveil calme, en période préprandiale, sur un matelas à l'aide du « *crawli* », après consentement écrit des parents. L'étude a obtenu l'accord du CPP Ile de France III. Chaque sujet était testé dans 2 conditions de 2 minutes dont l'ordre était randomisé, en français et en anglais. Pour chaque condition, la même phrase d'encouragement en français ou en anglais était diffusée pendant 2 minutes à une intensité de 70dB. Un groupe contrôle de nouveau-nés, aux caractéristiques comparables, a été testé dans les mêmes conditions sans aucuns stimuli.

Le codage des mouvements 2D des jambes et des bras était effectué image par image en aveugle de la condition. Les données 3D permettaient le calcul de la distance parcourue par l'enfant entre le début et la fin de l'essai. Nous avons recherché un lien entre ces données 2D et 3D et :

- le stimulus diffusé (français, anglais ou absence de stimulus).
- les différentes données obstétricales et néonatales, recueillies

*Correspondance :
camille.dollat@aphp.fr

sur dossiers : la parité, la durée ou le déclenchement du travail, la présence d'anomalie du rythme cardiaque fœtal, l'âge gestationnel, le poids de naissance ou au moment du test, le périmètre crânien (PC), le petit poids pour l'âge gestationnel, le pourcentage de perte de poids au moment du test, l'âge au moment du test, ou la durée depuis la dernière tétée.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel R[®]. Le seuil de significativité des tests était $p < 0,05$. L'association entre le nombre de pas, la distance et chacune des variables a été testée en analyse univariée par régression logistique.

3. Résultats

Il existait une grande variabilité de mobilité entre les sujets, certains ayant fait de nombreux pas, ou une distance importante, et d'autres étant restés quasiment immobiles. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de nombre de pas entre français, anglais, ou absence de stimuli (Fig. 2). De même, la distance parcourue n'est pas différente entre le français (47mm+/-92) et l'anglais (50 mm+/-70) ou en absence de stimuli (32 mm+/-58).

Il n'existait pas de lien significatif entre le nombre total de pas, la distance parcourue et les différentes variables cliniques maternelles ou néonatales étudiées.

Dans le groupe langage, on notait une asymétrie au niveau de la latéralité avec plus de mouvements à droite qu'à gauche ($p < 0,001$), que ce soit en français ou en anglais, mais pas dans le groupe contrôle.

4. Discussion

Selon ces premiers résultats, il ne semble pas y avoir d'effet significatif de la langue maternelle sur le nombre de pas ou la distance parcourue en *crawling* par le nouveau-né par rapport à une langue de rythme différent ou à l'absence de stimuli. Nous

savons cependant que le nouveau-né est capable de discriminer deux langues de rythmes différents.

L'absence de significativité pourrait être liée à l'importante variabilité des résultats. Afin de réduire cette variabilité, il est nécessaire d'effectuer une analyse en ne gardant que les sujets qui ont été mobiles aux deux essais français et anglais : cette étude est actuellement en cours en incluant un plus grand nombre de sujets.

Une autre hypothèse pour expliquer l'absence de significativité est l'état d'excitation des sujets dont les mouvements sont souvent associés à des pleurs dans notre étude alors que dans les expériences passées, les nouveau-nés qui pleuraient étaient exclus [5-7]. Nous pouvons alors nous demander si les sujets de notre étude étaient capables de modifier leur motricité pour répondre à un stimulus sonore, et même de porter leur attention à celui-ci. Une prochaine expérience comparera chez un même sujet sa motricité quadrupède sans stimulus et avec son stimulus préféré : la voix de sa mère, connue pour calmer les pleurs.

Il est regrettable que chaque sujet n'ait pas pu être son propre témoin, avec et sans stimuli. Mais certains nouveau-nés n'auraient pas toléré une passation de test trop longue. De plus, les conditions d'expérimentation et les caractéristiques des 2 populations testées étaient comparables.

De manière intéressante, nous avons retrouvé d'avantages de mouvements des membres supérieurs droits, dans notre groupe langage mais pas dans notre groupe contrôle. Il est possible que l'activation des centres du langage à gauche par les stimuli audio français ou anglais favorise l'activation motrice du même hémisphère, et par ce biais les mouvements de l'hémicorps droit comme le suggèrent les interactions connues entre ces aires corticales [8,9].

Les autres résultats de l'analyse 3D, notamment la coordination des pas ou la force de propulsion, l'amplitude et la vitesse de déplacement des articulations, et la co-activation entre les membres supérieurs et inférieurs, permettront une meilleure analyse qualitative des mouvements, qui pourrait être différente à données quantitatives égales.

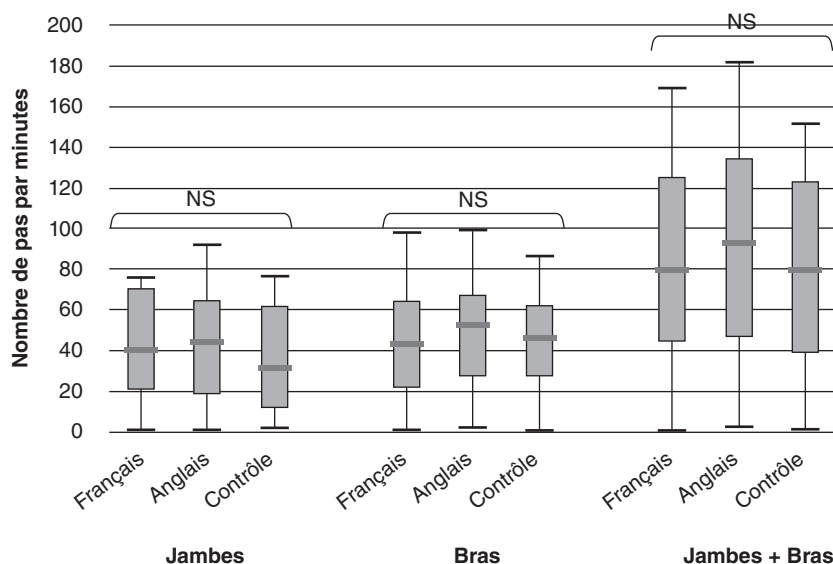


Figure 2. Nombre de pas par minutes. Comparaison français, anglais et sans stimuli.

Références

- [1] Barbu-Roth M, Anderson DI, Desprès A, Streeter RJ, Cabrol D, Trujillo M, et al. Air stepping in response to optic flows that move Toward and Away from the neonate. *Dev Psychobiol* 2014;56:1142-9.
- [2] Forma V, Provasi J, Huet V, Martial M, Anderson DI, Barbu-Roth M. New insights on newborn Crawling; a skateboard study. International Conference on Infant Study, New Orleans; 2016.
- [3] Varendi H, Porter RH. Breast odour as the only maternal stimulus elicits crawling towards the odour source. *Acta Paediatr* 2001;90:372-5.
- [4] Forma V, Anderson DI, Barbu-Roth M. Neonatal crawling in response to terrestrial optic flow. International Conference on Infant Study, Berlin; 2014.
- [5] Mehler J, Jusczyk P, Lambertz G, Halsted N, Bertoncini J, Amiel-Tison C. A precursor of language acquisition in young infants. *Cognition* 1988;29:143-78.
- [6] Nazzi T, Bertoncini J, Mehler J. Language discrimination by newborns: toward an understanding of the role of rhythm. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1998;24:756-66.
- [7] Dehaene-Lambertz G, Houston D. Faster Orientation Latencies Toward Native Language in Two-Month-Old Infants. *Lang Speech* 1998;41:21-43.
- [8] Hertrich I, Dietrich S, Ackermann H. The role of the supplementary motor area for speech and language processing. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;68:602-10.
- [9] Fagard J. Early development of hand preference and language lateralization: are they linked, and if so, how? *Dev Psychobiol* 2013;55:596-607.



Description d'un nouveau syndrome Oto-Ostéo-Hépat-Entérique associé à des mutations perte de fonction du gène UNC45-A

C. de Leusse^{1,*}, C. Esteve², E. Marinier³, P. Bourgeois², A. Delarue⁴, E. Dugelay³,
L. Faivre⁵, M. Kimuta⁶, C. Lacoste⁷, P. Gauchez⁸, F. Merono², Y. Rimet⁹,
B. Roquelaure¹, J. Sarles¹, X. Stephenne⁶, J.-P. Hugot³, C. Badens², A. Fabre¹

¹Pédiatrie, APHM, Hôpital de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

²UMR 910, Faculté de Médecine, 27 bd Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

³Pédiatrie, APHP, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

⁴Chirurgie, APHM, Hôpital de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

⁵Génétique, CHU de Dijon, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, France

⁶Anatomopathologie, Clinique Universitaire Saint Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique

⁷Biologie moléculaire, APHM, Hôpital de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

⁸Anatomopathologie, APHM, Hôpital de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

⁹Pédiatrie, CHU Aix en Provence, Avenue des Tamaris, 13616 Aix-en-Provence, France

1. Introduction

Nous présentons 3 enfants avec une atteinte syndromique à type de cholestase, de fragilité osseuse, de surdité et de diarrhée. Les mutations des 67 gènes impliqués dans la survenue de ces anomalies cliniques ayant été écartées, nous avons réalisé une analyse d'exomes. Notre but était de mettre en évidence, grâce au séquençage haut débit, un ou des gènes candidats pertinents pouvant être impliqués dans cette atteinte syndromique.

2. Méthodes

Nous avons fait réaliser des exomes par la technique Illumina pour 3 patientes issues de 2 familles.

Deux sœurs sont issues de la famille A, dont les parents sont non apparentés et sans antécédent. Elles sont nées à terme et ont actuellement 24 ans et 19 ans. Toutes deux ont également présenté un ictère cholestatique néonatal précoce et un prurit handicapant d'apparition progressive, ayant conduit à la réalisation d'une dérivation biliaire chirurgicale. Sur le plan osseux elles présentent une fragilité osseuse constitutionnelle, avec la survenue de fractures à répétition (jusqu'à 23 pour la première sœur) et d'une ostéonécrose de la tête fémorale gauche à l'âge de 14 ans

chez la seconde sœur. Aucun déficit biologique en vitamine D n'a été rapporté. On rapporte également chez les deux une surdité bilatérale, un retard psychomoteur, un retard de langage et des acquisitions. Chez la seconde sœur, des diarrhées ont fait évoquer une intolérance alimentaire. Les selles restent liquides, accompagnées de douleurs abdominales intermittentes.

La troisième patiente est la première enfant d'un couple non apparenté, originaire de Turquie (famille B). Sur le plan hépatique, elle a présenté à 1 mois de vie un ictère associé à une stagnation pondérale. Des diarrhées ont fait évoquer initialement une allergie aux protéines de lait de vache puis une atrophie microvillositaire, infirmée devant l'absence de mutation du gène MYO5B. Sur le plan osseux, on note plusieurs fractures sans déficit en calcium ni en vitamine D. La croissance pondérale est bonne mais on note un retard statural à -1DS à l'âge de 2 ans et 6 mois. Le développement psychomoteur est normal avec cependant un léger retard de langage.

Nous avons fait réaliser les exomes de ces 3 enfants ainsi que des parents de la famille A. Ils ont été analysés grâce au logiciel Varaft selon l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive. Ces analyses bio-informatiques ont permis de sélectionner des variants géniques, qui ont été priorisés selon des filtres portant sur la fréquence et la prédiction de pathogénicité. L'analyse a été réalisée en trio avec les exomes des parents pour les 2 sœurs atteintes, et en individuel pour la troisième patiente. Nous avons mis en évidence un gène candidat commun à ces 3 patientes, dont nous avons prouvé l'implication dans la pathologie par la réalisation d'études fonctionnelles.

*Correspondance :
cecile.delafoulhouze@ap-hm.fr

3. Résultats et Discussion

L'analyse d'exomes et l'application des filtres de sélection nous a donc permis d'identifier le gène candidat UNC45-A. Quatre variants ont été retenus, dont voici la nomenclature protéique : pour les patientes 1 et 2 dans l'exon 23 : p.S878L, p.Q861* ; et pour la patiente 3 respectivement dans les exons 7 et 12 : p.R83W et p.G328V.

UNC45-A est porté par le chromosome 15 chez l'homme. Il code une protéine de la famille des UCS (UNC-45/CRO1/She4p) connue pour être une chaperonne de la myosine, mais sa fonction précise est mal connue. Selon la phylogénie, les invertébrés n'ont qu'un seul gène *unc-45*. Chez les vertébrés, ce gène a subi un phénomène de duplication aboutissant à la création de 2 paralogues portés sur des chromosomes différents. Ceux-ci ont évolué indépendamment : *unc45-b* a gardé des fonctions plus musculaires tandis qu'*unc45-a* s'est orienté vers un rôle plus général avec une expression ubiquitaire dans l'organisme.

Les mutations retrouvées ont été vérifiées par séquençage Sanger, puis nous avons étudié l'impact de ces mutations au niveau protéique en réalisant des Western Blots. Ceux-ci nous ont permis d'objectiver une diminution entre 85 et 95 % de l'expression de la protéine UNC45-A dans les cellules lymphoïdes des patientes comparativement aux témoins (Fig. 1). Dans les cellules fibroblastiques, une diminution de 95 % a également été mise en évidence chez la seconde sœur atteinte par rapport aux contrôles.

Par ailleurs, des études par immunohistochimie sur des biopsies hépatiques des deux sœurs ont montré un profil particulier d'immunomarquage avec une absence de MDR3, une forte diminution de GGT1 et des anomalies de CD13 et ABCB11 ; MRP2 étant normal. Ces résultats concordants chez les 2 sœurs suggèrent un rôle d'UNC45-A sur le taux d'expression et la localisation de certaines protéines hépatiques.

Le tableau cholestatique de nos patientes diffère des syndromes cholestatiques déjà décrits notamment par la présence d'une

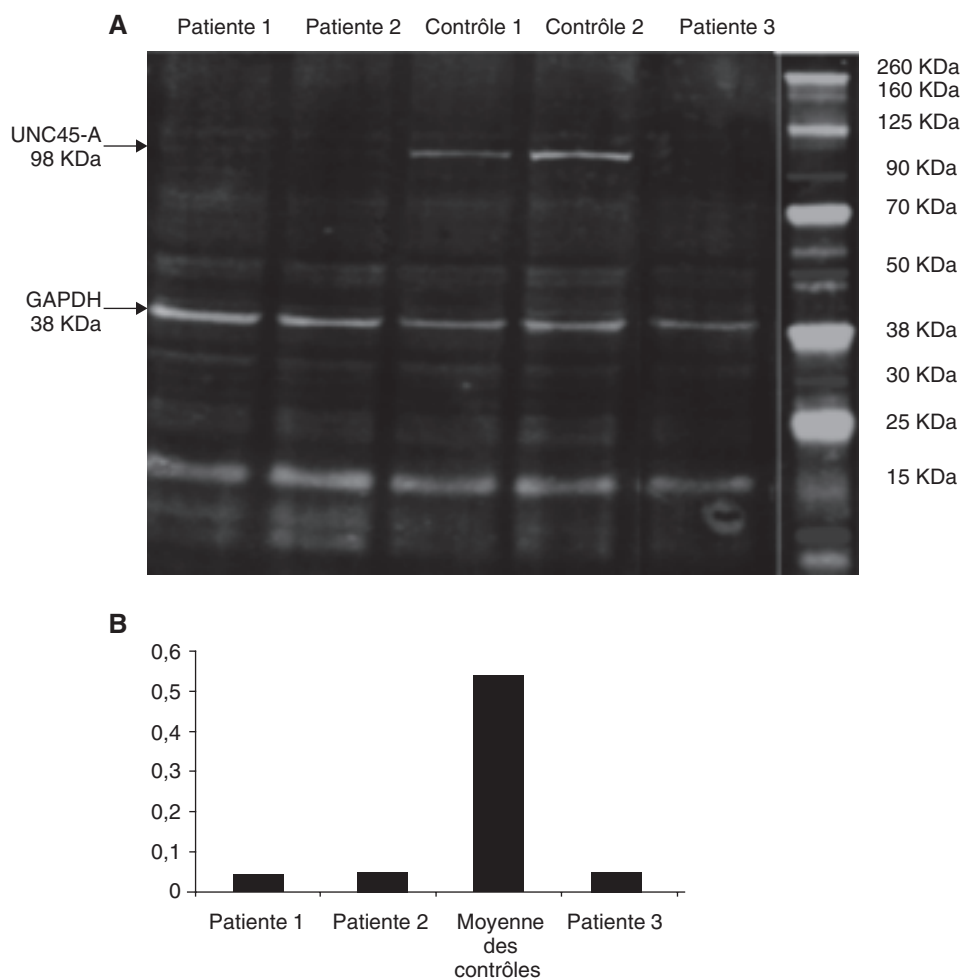


Figure 1. Profil d'expression de la protéine UNC45-A dans les cellules de lignées lymphoïdes périphériques
Western Blot réalisé avec l'anticorps anti UNC45-A. GAPDH est utilisé comme contrôle de charge.
Quantification de l'expression d'UNC45-A (rapports UNC45A/GAPDH) réalisées avec le logiciel ImageJ.

fragilité osseuse constitutionnelle. Nous pensons donc que les mutations perte de fonction d'UNC45-A sont à l'origine d'un nouveau syndrome que nous appelons Oto-Ostéo-Hépat-Entérique du fait des organes atteints. Venant confirmer notre hypothèse, une autre patiente présentant une mutation d'UNC45-A a été rapportée au congrès du Groupe Francophone d'Hépatologie Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP) en 2016, avec un tableau clinique similaire associant une diarrhée et une surdité.

4. Conclusion

Nous décrivons donc un nouveau syndrome Oto-Ostéo-Hépat-Entérique (OOHE) lié à des mutations pertes de fonction du gène UNC45-A. Les principaux symptômes associés

sont : une diarrhée (2/3), une cholestase (3/3), une fragilité osseuse constitutionnelle (3/3) et une surdité (2/3). On note une certaine hétérogénéité dans la présentation et dans la sévérité de ces symptômes. Ceux-ci sont pour l'instant difficiles à relier aux fonctions d'UNC45-A qui restent très peu connues à ce jour. La description d'autres patients et la poursuite des études fonctionnelles permettra d'affiner la compréhension des mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans ce nouveau syndrome.

Cécile de Leusse remercie profondément la Société Française de Pédiatrie et le Groupe Francophone d'Hépatologie Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques de lui avoir accordé leur confiance et le Prix qui lui a permis de mener à bien cette année de Master 2 – Recherche en Pathologie Humaine et Génétique. Les exomes ont été financés par l'association Amgore et la Fondation Maladies Rares. Les références complètes peuvent être obtenues sur demande auprès de l'auteur.

Cellules MAIT et tuberculose chez l'enfant

C. Malka Ruimy*, A. Faye, S. Caillat-Zucman, V. Houdouin

Inserm U1149, Service de Pédiatrie générale et Service des maladies digestives et respiratoires de l'enfant, Hôpital R.Debré, Paris.

1. Introduction

Les MAIT (Mucosal Associated Invariant T cells) sont des lymphocytes T à fonction innée exprimant un TCR semi-invariant (V α 7.2-J α 33) [1], restreint par la molécule MR1 [2]. Les MAIT reconnaissent des dérivés de la biosynthèse de la riboflavine (vitamine B2) d'origine microbienne présentés par MR1 [2]. Seules les bactéries et levures possédant la voie de biosynthèse de la riboflavine (majorité des bactéries, dont *M. tuberculosis*) sont capables d'activer les MAIT.

La fréquence des MAIT est très faible à la naissance et augmente lentement pendant l'enfance pour atteindre un plateau vers l'âge de 5-6 ans (données du laboratoire). Chez l'adulte, les MAIT sont très abondantes dans le sang périphérique et dans le foie (1-8 % et 20-45 % des lymphocytes T). Elles sont également abondantes dans les muqueuses.

Suite à la reconnaissance de leurs ligands microbiens sur les cellules cibles, les MAIT s'activent, produisent des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IFN- γ et IL-17), et ont une activité cytotoxique [3]. Cette activation par des dérivés vitaminiques d'origine microbienne représente un nouveau mécanisme par lequel le système immunitaire peut détecter et contrôler rapidement des infections. Ainsi, la présentation des ligands de MR1 par les cellules épithéliales infectées entraîne la production de cytokines et de molécules cytotoxiques par les MAIT permettant de contrôler la répllication bactérienne intracellulaire, d'activer d'autres cellules de l'immunité innée, en attendant la mise en place de l'immunité adaptative [1].

Compte tenu de leur fréquence, de leur localisation muqueuse, de leurs fonctions effectrices et de leur capacité à détecter précocement les cellules infectées, les MAIT pourraient aider au contrôle de *M. Tuberculosis* [2]. En effet, les MAIT sont présentes dans les voies respiratoires, lieu de l'interaction initiale de *M. Tuberculosis* avec l'hôte, et sont proches des cellules épithéliales et juxtaposées aux cellules dendritiques résidentes du poumon. Elles pourraient participer au contrôle de l'infection par *M. Tuberculosis* dès l'exposition initiale [2], en reconnaissant les cellules dendritiques et épithéliales infectées [4], induisant la production de cytokines pro-inflammatoires et la lyse des cellules épithéliales infectées [2].

In vitro, les MAIT peuvent détecter l'infection par *M. Tuberculosis* de cellules exprimant MR1 [2]. Elles peuvent inhiber la croissance intracellulaire de *M. bovis* dans les macrophages par la production d'IFN γ [3]. Les données de la littérature concernant la participation des

MAIT dans le contrôle de l'infection tuberculeuse sont peu nombreuses, ne portent que sur l'adulte et sont assez contradictoires. Certains travaux [5] montrent une fréquence des MAIT diminuée dans le sang périphérique de patients avec une tuberculose active par rapport aux sujets sains, suggérant un recrutement sur les sites infectieux. Les résultats sont discordants quant à la présence (accrue ou diminuée) des MAIT dans le liquide pleural de patients infectés [3,5,6]. De plus, la distinction entre tuberculose active ou latente n'est pas discutée [3,7].

Les objectifs de cette étude sont de :

- déterminer la fréquence, le nombre absolu et le phénotype des cellules MAIT circulantes chez des enfants présentant une tuberculose pulmonaire latente (Intradermoreaction et/ou Quantiferon positif, radiographie thoracique normale) ou patente (symptomatique) en comparaison avec des enfants présentant une infection non tuberculeuse, ou des enfants non infectés,
- déterminer si la fréquence des MAIT circulantes est corrélée à la fréquence des MAIT dans le tissu infecté chez les enfants ayant eu d'un lavage broncho alvéolaire,
- déterminer si le nombre ou le phénotype des MAIT au moment du diagnostic d'infection par *M. Tuberculosis* peuvent constituer un biomarqueur diagnostique de tuberculose maladie versus tuberculose latente.

2. Matériels et méthode

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective portant sur des prélèvements résiduels (fonds de tube) de sang périphérique et de lavage broncho alvéolaire d'enfants suivis à l'hôpital Robert Debré à Paris. Une analyse en cytométrie de flux multiparamétrique 10 couleurs a permis de déterminer la fréquence des cellules MAIT (CD3 + CD4 - Va7.2 + CD161high), leur phénotype naïf ou mémoire, leur activation, leur capacité de migration dans les tissus muqueux, leur capacité à proliférer et leur capacité lytique.

*Correspondance :
Non transmis.

3. Résultats

L'étude a porté sur 258 enfants répartis en 6 groupes : tuberculoses latentes (n = 24), tuberculoses patentes (n = 32), pneumopathies non tuberculeuses (n = 20), maladies inflammatoires (n = 37), contagés tuberculeux (n = 76), témoins sains (n = 68). Compte-tenu de la fréquence variable des MAIT selon l'âge, les enfants ont été stratifiés en 2 groupes (< 5 ans ; > 5 ans). Dans l'ensemble, on observe une large variabilité interindividuelle de la fréquence des MAIT au sein de chaque groupe. Chez les enfants de moins de 5 ans, les fréquences de MAIT circulantes sont très faibles, et non significativement différentes entre les groupes (entre 0,56 % et 1 % des T CD3). Chez les enfants de plus de 5 ans, la fréquence des MAIT est significativement plus basse en cas de tuberculose patente par rapport aux contrôles sains (2,14 % ± 1,87 vs 3,04 % ± 1,96, p = 0,017), suggérant que les MAIT circulantes sont recrutées vers le tissu infecté. Cependant, cette hypothèse est infirmée par l'observation que chez ces enfants, la fréquence des MAIT est 2 fois plus faible dans le lavage broncho alvéolaire que dans le sang (p = 0,052). L'expression accrue de CD69 sur les MAIT du lavage broncho alvéolaire par rapport au sang (ratio lavage broncho alvéolaire/sang 6.6) chez les patients ayant une tuberculose active témoigne vraisemblablement du fait que CD69 représente plus un marqueur de résidence tissulaire qu'un marqueur d'activation sur ces cellules. Enfin, l'absence de différence significative de fréquence des MAIT circulantes entre les enfants avec tuberculose patente ou latente invalide notre hypothèse que cet élément pourrait représenter un marqueur diagnostique, même si ces résultats doivent être confirmés sur une plus large série. L'expression des marqueurs de maturation, activation ou prolifération ne semble pas non plus différer significativement entre les groupes, quel que soit l'âge.

4. Conclusion

La fréquence des cellules MAIT chez l'enfant de plus de 5 ans est significativement diminuée en cas de tuberculose patente par rapport aux contrôles, mais ne permet pas de distinguer les

enfants ayant une tuberculose patente de ceux ayant une forme latente. La faible fréquence des MAIT dans le lavage broncho alvéolaire en cas de tuberculose active n'est pas en faveur d'un recrutement de ces cellules dans le foyer infectieux.

L'hypothèse qu'une faible fréquence des MAIT puisse représenter un facteur favorisant une tuberculose active ne peut être exclue à ce stade, et nécessite la poursuite d'études fonctionnelles (en cours) pour déterminer les capacités effectrices des MAIT dans la tuberculose de l'enfant.

Ce travail a été réalisé grâce au financement de la SP2A et de la bourse Legs Poix.

Références

- [1] Le Bourhis L, Guerri L, Dusseaux M, Martin E, Soudais C, Lantz O. Mucosal-associated invariant T cells: unconventional development and function. *Trends Immunol* 2011;32:212–8.
- [2] Gold MC, Napier RJ, Lewinsohn DM. MR1-restricted mucosal associated invariant T (MAIT) cells in the immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunol Rev* 2015;264:154–66.
- [3] Jiang J, Wang X, An H, Yang B, Cao Z, Liu Y, et al. Mucosal-associated invariant T-cell function is modulated by programmed death-1 signaling in patients with active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:329–39.
- [4] Harriff MJ, Karamooz E, Burr A, Grant WF, Canfield ET, Sorensen ML, et al. Endosomal MR1 Trafficking Plays a Key Role in Presentation of *Mycobacterium tuberculosis* Ligands to MAIT Cells. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005524.
- [5] Li J, Yu S, Zhang Y, Shen J, Lao S, Li B, et al. Tissue-infiltrating mucosal-associated invariant T cells play an important role against *Mycobacterium tuberculosis* infection in tuberculosis pleurisy. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2016. pii: fj.201600441R. [Epub ahead of print]
- [6] Jiang J, Chen X, An H, Yang B, Zhang F, Cheng X. Enhanced immune response of MAIT cells in tuberculous pleural effusions depends on cytokine signaling. *Sci Rep* 2016;6:32320.
- [7] Jiang J, Yang B, An H, Wang X, Liu Y, Cao Z, et al. Mucosal-associated invariant T cells from patients with tuberculosis exhibit impaired immune response. *J Infect* 2016;72:338–52.

Impact de l'implémentation des recommandations SFP/SPILF/GPIP 2011 sur l'antibiothérapie pour les infections ORL et respiratoires aiguës dans les ordonnances de sortie aux urgences pédiatriques de l'APHP

N. Ouldali^{1*}, X. Bellêtre², K. Milcent³, R. Guedj⁴, L. de Pontual⁵, B. Cojocar⁶, V. Soussan-Banini⁷, I. Craiu⁸, D. Skurnik⁹, V. Gajdos³, G. Chéron¹⁰, R. Cohen¹¹, C. Alberti¹, F. Angoulvant^{1,10}

¹Unité d'épidémiologie clinique, ECEVE INSERM UMR1123, Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Serrurier, 75019 Paris, France

²Service d'urgences pédiatriques, Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Serrurier, 75019 Paris, France

³Service de pédiatrie, Hôpital Antoine Béclère, CESP INSERM U1018, 157 Rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart, France

⁴Service d'urgences pédiatriques, Hôpital Armand Trousseau, 26 Avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France

⁵Service d'urgences pédiatriques, Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 Juillet, 93140 Bondy, France

⁶Service d'urgences pédiatriques, Hôpital Louis Mourier, 178 Rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

⁷Service d'urgences pédiatriques, Hôpital Ambroise Paré, 9 Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

⁸Service d'urgences pédiatriques, Hôpital Kremlin-Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

⁹Département des maladies infectieuses, Harvard, Brigham and Women's Hospital, Boston MA 02115, USA

¹⁰Service d'urgences pédiatriques, Hôpital Necker Enfant Malade, 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris, France

¹¹Service de pédiatrie générale, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

1. Introduction

L'émergence des résistances bactériennes est une source de morbi-mortalité majeure, et met en danger la prise en charge des pathologies infectieuses tant chez l'adulte que chez l'enfant. Il a été clairement montré que cette résistance est étroitement liée à la consommation d'antibiotiques [1]. En pédiatrie, les infections ORL et respiratoires aiguës (IORA) représentent la première cause de prescription d'antibiotiques, notamment dans les services d'urgences. Cependant, d'après une récente étude, près de 50 % de ces prescriptions seraient

inappropriées [2]. Dans ce contexte, de nouvelles recommandations françaises ont été publiées sur la prise en charge des IORA afin de limiter les antibiothérapies inutiles [3]. Les recommandations nationales sont une étape nécessaire mais insuffisante pour améliorer l'usage des antibiotiques. Il paraît pour cela crucial de développer des programmes d'amélioration de l'usage des antibiotiques, basés sur des audits prospectifs, des sessions d'éducation, et un feedback. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'implémentation au sein de services d'urgences pédiatriques, des recommandations nationales de 2011 sur les prescriptions antibiotiques pour IORA.

*Correspondance :
n.ouldali@hotmail.fr

2. Méthode

Une étude quasi-expérimentale, multicentrique, de type séries chronologiques interrompues a été mise en place durant cinq ans, comprenant trois périodes : une période pré-implémentation du 01/11/2009 au 01/02/2011, une phase transitionnelle du 01/02/2011 au 31/10/2011, puis une période post-implémentation du 01/11/2011 au 31/10/2014. Les critères d'inclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans, la consultation dans l'un des sept services d'urgences pédiatriques participants (services de centres hospitalo-universitaires de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris), durant la période d'inclusion de l'étude, avec un diagnostic d'IOIRA. Le comité d'éthique de l'hôpital Robert Debré a approuvé cette étude. Les nouvelles recommandations sur la prise en charge des IOIRA de l'enfant ont été publiées en Novembre 2011 sous l'égide de trois sociétés savantes afin de réduire le nombre de prescriptions antibiotiques, et de restreindre l'usage des antibiotiques à large spectre, tels que les céphalosporines de troisième génération ou l'amoxicilline-acide clavulanique. L'implémentation consistait en la rédaction de protocoles locaux développés dans chaque centre participant, la tenue de sessions de formation conduites tous les six mois, et ce jusqu'à la fin de la période d'étude, et l'organisation d'un feedback au bout d'un an d'implémentation. Le critère de jugement principal était l'évolution des prescriptions antibiotiques pour IOIRA avant et après l'intervention aux urgences pédiatriques dans les ordonnances de sortie des patients. Le critère a été analysé *via* la construction d'un modèle de séries chronologiques de type régression segmentée avec erreur autorégressive [4]. L'unité de temps était des périodes de 15 jours. L'intérêt majeur de ces modèles est de permettre la prise en compte des phénomènes de tendance temporelle, d'autocorrélation, et de saisonnalité inhérents aux données répétées à travers le temps [4]. Tous les tests statistiques réalisés étaient bilatéraux, et une *p* valeur < 0,05 était considérée comme significative.

3. Résultats

Sur les 1 276 779 patients ayant consulté les urgences des centres participants durant la période de l'étude, 242 534 ont eu un diagnostic d'IOIRA. L'âge moyen était d'1,7 an (interquartile [0,7 ; 3,6]). Parmi ceux-ci, 221 839 sont retournés à domicile. Un antibiotique a été prescrit dans 53 860 cas durant l'étude, représentant 24,2 % des patients inclus.

Le taux de prescription d'antibiotiques à large spectre était de 66,5 % durant la période pré-implémentation, et a chuté pour atteindre 9,3 % au cours des 15 derniers jours post-implémentation. Le modèle de régression segmentée avec erreur autorégressive a permis de mettre en évidence une baisse immédiate du taux de prescription d'antibiotiques à large spectre de 45,5 % (IC 95 % [-60,6 ; -30,7], *p* < 0,0001). Cette baisse s'est poursuivie durant la phase post-implémentation, et représentait à la fin l'étude une réduction cumulée du taux de prescription d'antibiotiques à large spectre pour l'ensemble des IOIRA de 62,7 % (IC 95 % [-92,8 ; -32,7], analyse par régression segmentée avec erreur autorégressive).

4. Discussion

L'implémentation de nouvelles recommandations nationales de prise en charge des IOIRA au sein de services d'urgences pédiatriques a permis une réduction drastique de l'usage des antibiotiques à large spectre pour ces pathologies.

La diminution de la consommation d'antibiotiques à large spectre est une problématique majeure dans la prise en charge des pathologies infectieuses. En pédiatrie, l'usage des céphalosporines de troisième génération ou de l'amoxicilline-acide clavulanique favorise le portage d'*Escherichia coli* BLSE, fréquemment impliqué dans les infections urinaires de l'enfant [5]. De ce fait, il apparaît capital de développer et de promouvoir des interventions à large échelle permettant de réduire le recours aux antibiotiques à larges spectres, afin de limiter l'émergence des souches bactériennes résistantes.

Suivant le même principe, un essai randomisé en cluster a également montré l'utilité d'un programme de gestion des antimicrobiens, basé sur des sessions de formation, un audit puis un feedback, dans la réduction des prescriptions d'antibiotiques à large spectre pour IOIRA chez l'enfant [6]. Ceci met en relief l'efficacité de ce type d'interventions dans l'amélioration de l'usage des antibiotiques, qui est un élément crucial pour préserver leur efficacité à moyen terme.

Par ailleurs, l'utilisation de la méthode des séries chronologiques, validée par l'organisation Cochrane [7], a permis l'optimisation du niveau de preuve dans l'évaluation d'une intervention suivant une mesure de santé publique avec un impact national. En effet, dans ce type de situations, un essai randomisé avec un groupe contrôle non affecté par les recommandations n'est pas réalisable, et poserait également des difficultés éthiques, eut égard au risque encouru par la population exposée à une plus grande consommation d'antibiotiques. Le modèle des séries chronologiques est alors la méthode de référence apportant le meilleur niveau de preuve [8]. De plus, cette méthode permet des critères d'inclusion larges, avec une étude au niveau populationnel, améliorant sa validité externe.

Pendant, cette étude comprend également des limites. En effet, seuls des centres hospitalo-universitaires ont été inclus, qui sont peut-être plus sensibilisés aux nouvelles recommandations en vigueur. De plus, les données sur les quantités d'antibiotiques prescrits en milligrammes, ainsi que la durée de traitement n'ont pas été recueillies, ne permettant pas de préciser la quantité d'antibiotiques globale consommée. Enfin, en l'absence de groupe contrôle ne recevant pas l'intervention, on ne peut exclure formellement que d'autres interventions soient survenues de façon concomitantes, pouvant impacter les résultats, bien que nous n'en n'ayons pas connaissance.

En conclusion, l'implémentation de recommandations nationales sur la prise en charge des IOIRA au sein d'urgences pédiatriques a permis de diminuer fortement l'usage des antibiotiques à large spectre, ce type d'interventions devant donc être encouragé afin de lutter contre l'émergence des résistances bactériennes.

Avec le soutien de la Société Française de Pédiatrie.

Références

- [1] Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.
- [2] Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA* 2016;315:1864-1873.
- [3] Azria R, Barry B, Bingen E, et al. Antibiotic stewardship. *Médecine Mal Infect* 2012;42:460-487.
- [4] Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F et al. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:299-309.
- [5] Birgy A, Cohen R, Levy C, et al. Community faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in French children. *BMC Infect Dis* 2012;12:315.
- [6] Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, et al. Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:2345-52.
- [7] Cochrane EPOC Review Group. Interrupted time series analyses. 2013. Available at <http://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/uploads/21%20Interrupted%20time%20series%20analyses%202013%2008%2012.pdf>;
- [8] Kontopantelis E, Doran T, Springate DA et al. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ* 2015;350:h2750.



Évaluation *ex vivo* par chémogramme de leucémie aiguë lymphoblastique au diagnostic et à la rechute

A. Sterin^{1,*}, C. Montersino², A. Restouin², A. Goubard², R. Castellano², G. Michel¹, Y. Collette²

¹Service onco-hématologie pédiatrique, APHM, Hôpital Pédiatrique de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France

²Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM) Inserm UMR 1068; Institut Paoli-Calmettes; Aix-Marseille Université UM 105; CNRS UMR 7258, Marseille, France

1. Introduction

La leucémie aiguë (LA) est le cancer le plus fréquent en pédiatrie. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont les plus fréquentes des leucémies aiguës de l'enfant. Elles représentent 80 % des leucémies de l'enfant. L'incidence des LAL est estimée à 1,5 par an pour 100 000 habitants. Le pic d'incidence se situe entre 2 et 5 ans (75 % avant 6 ans). Environ 85 % sont de phénotype « B ». Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont les plus fréquentes des leucémies aiguës de l'adulte. Elles sont rares chez les enfants.

Au cours des dernières décennies, le taux de survie des patients pédiatriques atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë a augmenté de façon significative grâce à des thérapies plus agressives. Dans les années 1950, environ 1 % des enfants atteints de leucémie survivait plus de 5 ans après le diagnostic. Aujourd'hui, le taux de survie d'enfants atteint de LAL s'est amélioré à environ 90 % dans les essais récents avec la stratification du risque par des caractéristiques biologiques des cellules leucémiques et la réponse au traitement [1], la modification de la thérapie reposant sur la pharmacodynamique et la pharmacogénomique des patients ainsi que l'amélioration des soins de soutien. Le traitement de la LAL consiste en une chimiothérapie intensive s'échelonnant typiquement sur une période d'environ deux ans. Le protocole le plus utilisé en France s'appelle FRALLE (A ou BT en fonction de la stratification du risque). Les principaux agents chimiothérapeutiques administrés sont le Méthotrexate, les glucocorticoïdes, la Doxorubicine, le 6-mercaptopurine, l'Asparaginase et la Vincristine. À ce traitement s'ajoute un traitement intrathécales (injection de methotrexate ; cytarabine et glucocorticoïde) pour prévenir ou guérir un envahissement

neuro-méningé particulièrement fréquent au moment de la rechute. Pour la LAM, le protocole pédiatrique s'appelle ELAMo2, il repose sur l'utilisation d'Aracytine, d'Anthracycline et d'Etoposide sous forme de cures répétées. Le traitement de la rechute des LA implique la nécessité d'une greffe de moelle qui n'est pas toujours possible (absence de donneur compatible, contre-indication médicale) et n'empêche pas la rechute dans tous les cas. De nouvelles thérapies doivent donc être envisagées pour augmenter la survie de ces patients. De plus, les traitements de chimiothérapie ciblent de façon peu spécifique les cellules à prolifération rapide, les patients en développement, comme le sont les enfants et les adolescents, sont particulièrement susceptibles de souffrir des effets indésirables (troubles de la croissance, de la fertilité, augmentation de risque d'accident cardio-vasculaire et un risque non négligeable de cancer secondaire sans parler de l'aspect psycho-social). Enfin, le pronostic des nourrissons et des adultes reste pauvre. C'est pourquoi les approches novatrices sont nécessaires pour améliorer encore la survie tout en réduisant les effets néfastes.

La cancérologie bénéficie depuis peu d'un changement majeur de stratégie thérapeutique par le développement de la médecine personnalisée. Pour le cancérologue, elle se traduit par la prescription de la thérapie ciblée la mieux adaptée à un patient parmi plusieurs traitements possibles et dont le choix est guidé par l'identification d'un biomarqueur prédictif de réponse. Contrairement aux médicaments de chimiothérapie qui bloquent la division des cellules cancéreuses mais aussi celle des cellules normales, les thérapies ciblées interagissent avec des molécules biologiques spécifiques qui ont acquis au cours de la vie un rôle crucial dans la progression d'un cancer. Ces médicaments ont la capacité de cibler une anomalie moléculaire propre à la cellule cancéreuse pour permettre son éradication. La molécule modèle de ce concept est l'Imatinib utilisé dans le traitement de la LAL Philadelphia + et la Leucémie myéloïde chronique (médicament inhibant la protéine kinase BCR-ABL à l'origine du dérèglement cellulaire de ces maladies) [2]. De nombreux autres agents sont efficaces : le Bortezomib dans le myélome ; l'Herceptin dans le cancer du sein ; le Gefitinib dans le cancer du poumon. Ces médi-

*Correspondance :
arthur9200@gmail.com

caments modifient totalement la prise en charge des maladies cancéreuses.

Le développement des thérapies ciblées constitue une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de cancer ouvrant ainsi la voie à une médecine personnalisée. Afin d'aider à mieux comprendre et à mieux prescrire ces médicaments, la plateforme TrGET a mis en place une approche de criblage de composés (appelée Chémogramme pour étudier *ex vivo* la sensibilité des cellules blastiques à différents médicaments (chimiothérapie et thérapies innovantes). Cette approche a déjà montré son intérêt en hématologie [3]. Il s'agit d'une analyse de la viabilité cellulaire après 48 heures d'incubation des cellules dans des plaques 96 puits avec 4 concentrations croissantes de composés. Dans le but de proposer des options thérapeutiques aux cliniciens dans l'impasse et de développer des projets de recherche, il est apparu intéressant d'analyser l'évolution de la sensibilité aux composés des patients atteints de LAL ayant rechuté afin d'étudier leurs profils de sensibilité au diagnostic et à la rechute.

2. Matériels et méthodes

2.1. Matériel biologique

Les prélèvements hématologiques proviennent de patients atteints d'une leucémie aiguë traités à l'hôpital de la Timone pédiatrique dans le service d'hémo-oncologie pédiatrique entre 2000 et 2015. Il s'agit de prélèvements de sang ou de moelle réalisés au moment du diagnostic et/ou d'une rechute de la maladie. À partir des prélèvements des patients les cellules mononuclées ont été isolées par Ficoll et conservées en DMSO (Dimethyl sulfoxide) 20 % – SVF (sérum de veau fœtal) sous forme de cellules viables dans de l'azote liquide à -180 °C. Le professeur Michel, responsable du service, a donné son accord pour réaliser ces expériences. Un consentement a été signé par toutes les familles de patients autorisant des recherches biologiques et l'utilisation des données cliniques.

2.2. Criblage de drogues

Soixante-dix-huit composés ont été sélectionnés ayant une efficacité clinique démontrée ou en cours de développement dans le domaine de l'hématologie mais aussi dans le domaine de la cancérologie. Sur les 78 composés initiaux, nous avons retenu pour nos analyses 52 composés. En effet, 26 composés posent des problèmes de résultats non reproductibles ou non interprétable. Les différentes classes concernées sont : les chimiothérapies classiques (inhibiteur de topoisomérase I et II ; analogue nucléo-

tidique ; anti-mitotique ; anti-métabolites ; anti-alkylants) ; des thérapies ciblées innovantes de la famille des inhibiteurs de kinases (anti BCR-ABL ; anti FLT3 ; anti JAK ; anti PI3K...) ; des thérapies visant la régulation de l'épigénétique (inhibiteur des bromodomaines ; inhibiteurs des HDAC...) ; des inhibiteurs du protéasome ; des drogues en « repositionning ».

Les composés ont été dissous en DMSO 100 % ou de l'eau et disposés dans des plaques de 96 puits à raison de 5 µL/puits constituant les plaques filles conservées à -80 °C jusqu'au jour du chémogramme.

Le jour du chémogramme, les cellules sont distribuées dans une plaque 96 puits à parois blanches et fond transparent (Corning 3610) à raison de 20 000 cellules/puits/75 µL en RPMI + 20 % FCS (10 000 cellules pour les lignées). Les composés contenus dans les plaques filles sont repris dans 120 µL de RPMI 20 % et distribués dans les plaques contenant les cellules (soit 25 µL par puits). Les plaques sont mises dans l'incubateur pendant 48 heures à 37 °C et 5 % de CO₂. La viabilité cellulaire dans chaque puit est ensuite mesurée.

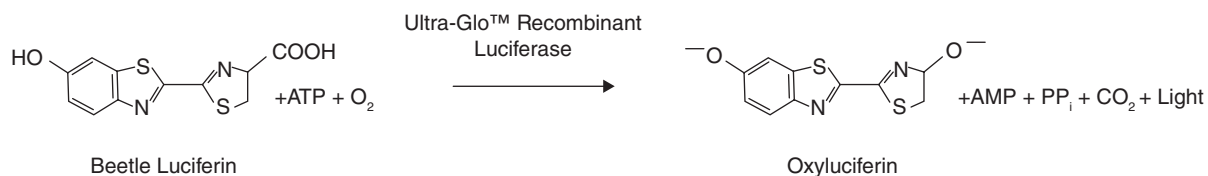
À noter que certains chémogrammes ont été réalisés avec un nombre de cellules moins importants en rapport avec un nombre de cellules viables insuffisant dénombré au moment de la décongélation des échantillons.

La gamme de concentrations pour un composé varie de 1X à 10 000X en 4 concentrations déterminées préalablement en gamme élargie et test dose-réponse de la viabilité de deux lignées cellulaires (MOLM14 et U937). Cette gamme était déjà connue pour 40 des composés sélectionnés, et a dû être établie au cours de ce stage pour les 38 autres. Les plaques filles ainsi réalisées ont ensuite été validées sur les lignées MOLM14 et U937 ainsi que sur des prélèvements primaires de leucémie aiguë, à 2-3 reprises, afin d'établir la reproductibilité des chémogrammes. Au cours de cette étape, 26 composés ont été exclu de l'analyse pour différentes raisons (reproductibilité ; stabilité ; conservation).

Les tests de viabilité sont effectués avec le kit : CellTiter-Glo® Luminescent cell viability assay commercialisé par la firme PROMEGA. La viabilité cellulaire est déterminée sur base de la quantité d'ATP reflétant l'activité métabolique des cellules.

La catalyse de la luciférine par la luciférase est dépendante de l'ATP et est accompagnée d'émission de photons pouvant être mesurée à l'aide d'un luminomètre. Le signal luminescent est directement proportionnel à la quantité d'ATP et donc aux nombres de cellules métaboliquement actives.

Ce signal lumineux est ensuite capté par un luminomètre (CentroXSffi LB 960, Berthold Technologies) et converti en RLU (relative light unit). Plus le nombre de cellules métaboliquement actives est élevé, plus la luminescence (RLU-Relative Luminescent Unit) est importante.



Représentation de la réaction d'oxydation du substrat (luciférine) par la luciférase, permettant l'obtention du produit (oxyluciférine) et de la luminescence.

2.2.1. Calcul de l'IC₅₀ (Concentration Inhibitrice)

L'IC₅₀ correspond à la concentration médiane inhibitrice. L'IC₅₀ est calculé *via* le logiciel GraphPad Software Prism®.

L'IC₅₀ normalisé traduit la concentration en composé pour laquelle le pourcentage de viabilité est diminué de 50 %. La valeur 100 % est fixée pour la valeur de RLU déterminée pour les contrôles (cellules incubées en absence de drogue).

2.2.2. L'équation qui permet de déterminer l'IC₅₀ relatif

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope})})$$

2.2.3. Comparaison des IC₅₀

Afin de comparer les IC₅₀ d'un même composé entre différents patients et entre le diagnostic et la rechute, on utilise le Z-score calculé par la formule suivante :

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

μ = Mean

σ = Standard deviation

Le Z-score donne l'écart relatif entre l'IC₅₀ calculé et la moyenne de tous les IC₅₀ d'un même composé.

Une valeur négative indique que le donneur est plus sensible à un composé donné que la majorité des autres prélèvements. Une valeur positive indique que le prélèvement est plus résistant. On notera que cette grandeur est corrélée avec l'écart-type (SD). Il dépend donc fortement de la dispersion des valeurs d'IC₅₀.

2.3. Séquençage des échantillons : NGS (Département d'Onco-Génomique, IPC – Pr Birnbaum)

2.3.1. Préparation des échantillons

L'ADNg est obtenu à partir de culots sec de cellules, congelés à -80 °C (entre 500 000 et 1 million de cellules par culot). Après extraction les ADNg sont quantifiés par dosage fluorimétrique. Le séquençage est réalisé selon la technique de séquençage par synthèse (SBS) d'Illumina, en paired-end (2 x 150 bp).

2.3.2. Analyse bio-informatique des résultats

Elle est divisée en plusieurs étapes : Base calling ; Read filter ; Variant calling ;

Les mutations retenues sont ensuite priorisées selon leur fréquence dans la population étudiée et leur fréquence dans les bases de données internationales (COSMIC, ClinVar...) : ainsi, on définit une mutation HOTSPOT comme une mutation récurrente, c'est-à-dire rapportée au moins 10 fois dans COSMIC.

Nous avons utilisé les scores de prédiction fournis par ANNOVAR afin de prédire l'impact fonctionnel d'un variant sur la protéine. Le variant est annoté « DAMAGING », c'est-à-dire ayant une conséquence délétère probable sur la protéine ; sinon il est annoté « NEUTRAL » (neutre).

2.4. Western Blot

2.4.1. Préparation des échantillons

Les échantillons contenaient entre 4 et 8 millions de cellules. Les cellules ont été lysées pendant 20 min à 4 °C dans du tampon de lyse type triton dilué au 100^e dans lequel est ajouté extemporanément PMSF 1mM et du Protease cocktail inhibiteur. Puis les échantillons sont centrifugés à 13000 rpm pendant 15 min à 4 °C. Les concentrations de protéines des surnageants sont déterminées en utilisant la méthode de Bradford.

2.4.2. Migration sur gel de polyacrylamide ; transfert et révélation

Les protéines (20-30 µg) de chaque échantillon sont séparées par migration électrophorétique par un gel SDS-PAGE 8 % acrylamide et transférées sur une membrane de nitrocellulose dans du tampon de transfert pendant 1h30 à 90 mA.

La membrane est ensuite bloquée dans une solution de lait 5 % TBS Tween 0,1 % pendant 48 h à 4 °C sous agitation, puis incubée avec les anticorps primaires : anti-myc (sc40 santa cruz dilué au 1/500) ; anti-actine (dilué au 1/2000) ; anti-BRD2 (abcam ab139690 dilué au 1/1000) ; anti-BRD3 (abcam ab 50818 dilué au 1/100) ; anti-BRD4 (ab128874 dilué au 1/1000) pendant 1 heure à température ambiante.

Après rinçage des solutions d'anticorps primaires, la membrane est incubée 1h en présence de l'anticorps secondaire anti-immunoglobulines de souris couplé à l'HRP (Horse Radish Peroxydase) dilué au 1/20000ème dans une solution du TBS-Tween 0,1 % pour myc ; BRD2 ; BRD3 ; actine et anti-immunoglobulines de lapin couplé à l'HRP dilué au 1/50000 dans une solution TBS-Tween 0,1 % pour BRD4.

Enfin, après 3 lavages, les protéines d'intérêts sont révélées par chimiluminescence grâce au kit SuperSignal®West Pico chimiluminescent (thermo scientific 34080). Un film photographique est alors placé contre la membrane et laissé le temps que la réaction enzyme-substrat produise une luminescence qui soit proportionnelle à la concentration en protéines.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population initiale

Les patients suivis pour une LA, à la Timone dans le service du Professeur Michel, diagnostiquée après 2000 et ayant rechuté étaient éligibles pour la réalisation des chémogrammes. L'objectif principal était de réaliser des chémogrammes afin d'analyser la sensibilité des cellules blastiques à 78 composés au potentiel anti leucémique. L'objectif secondaire était d'analyser l'évolution de sensibilité entre le diagnostic et la rechute. Nous avions des cellules leucémiques de sang ou de moelle congelées disponibles pour 20 patients. Nous avons pu obtenir les résultats de chémogramme pour 9 patients (en raison de la qualité de préservation des échantillons et/ou du nombre de cellules viables récoltés à la décongélation).

Les patients qui ont pu être analysés sont au nombre de 9 dont 8 sont atteints de LAL-B et un de LAM pour (MAR). Âgés de 13 mois à 4 ans au moment du diagnostic. Les sexes se répartissent ainsi : 6 filles et 3 garçons. Les caractéristiques cytogénétiques des

maladies étaient : pas d'anomalie pour quatre patients (DER ; DUP ; ORD ; PER) ; des caractéristiques de « bon pronostic » telle que la translocation TEL-AML1 pour trois patients (GHA ; VER ; GRA) et une hyperdiploïdie pour PAY. Le patient atteint d'une LAM avait un caryotype de pronostic intermédiaire (une trisomie 4 et FLT3 muté (non ITD)/WT1). Pour tous les patients, aucune variation cytogénétique n'a été mise en évidence entre le diagnostic et la rechute. Pour deux patients, il s'agissait de rechutes précoces (DER : 17 mois et MAR : 13 mois). Les rechutes tardives sont apparues entre 22 mois (ORD) et 4 ans après le diagnostic. Les patients atteints de LAL-B ont été traités selon le protocole FRALLE type A ou B. MAR a été traité selon le protocole ELAMo2. Un seul patient était cortico-résistant et chimio-résistant : ORD. Aucune atteinte neuro-méningée n'a été mise en évidence au moment du diagnostic. Quatre patients sont décédés (ORD ; DER ; PAY ; DUP).

Il a été réalisé 15 chémogrammes à partir de 9 patients. Pour 6 patients il a été possible d'analyser la paire diagnostic-rechute. On a analysé 7 prélèvements de sang et 8 de moelle.

3.2. Dendrogramme : analyse globale des profils de réponse

Le dendrogramme est un clustering sur base du Z-score qui représente le profil de sensibilité aux composés de 12 patients afin de les comparer entre eux. Il s'agit d'un outil pour comparer les IC₅₀ d'un même composé entre différents patients (à partir de la moyenne des IC₅₀ de tous les patients pour un patient et de la déviation standard on obtient un Z-score positif ou négatif si l'IC₅₀ était supérieur ou inférieur à la moyenne). Un Z-score positif indique que le patient est résistant au composé à l'inverse un Z-score négatif indique que le patient est sensible à ce composé.

Chaque ligne représente les Z-score des patients pour un composé donné (52 composés voir matériel et méthode). Chaque colonne représente un patient au diagnostic ou à la rechute. Il a été ajouté 3 patients adultes atteints de LAM afin de comparer leur profil de sensibilité à celui des patients pédiatriques et d'« enraciner » le profil des patients pédiatriques atteints à priori d'une hémopathie distincte (à part MAR atteint d'une LAM). Il s'agit de 3 patients choisis au hasard de la cohorte hématobio (cohorte de patient atteint de LAM criblé sur plaques recruté à l'institut Paoli Calmette). Un cluster non hiérarchisé a ensuite été réalisé.

Trois groupes apparaissent :

- Groupe A : 4 patients présentant une résistance à la majorité des composés.
- Groupe B : 11 patients avec des patients de réponse plus hétérogènes.
- Groupe C : les 3 patients atteints de LAM et présentant entre eux un profil de réponse homogène.

On remarque que les profils de réponse de VER au diagnostic et à la rechute ainsi que ceux de DUP, sont plus proches entre eux que des autres profils des autres patients, indiquant l'absence d'évolution du profil de réponse aux drogues testées entre le diagnostic et la rechute de ces deux patients. GHA et GRA présentent des profils de « résistance » (Z-score élevés) à un grand nombre de composés pour les échantillons récoltés au diagnostic, mais plus « sensibles » (Z-score faible) pour les échantillons obtenus à la rechute. De plus, les profils de sensibilité des prélèvements issus

de ces deux donneurs sont très proches entre eux, au diagnostic et à la rechute, suggérant des anomalies moléculaires proches ou similaires pour ces deux patients, aussi bien à leur diagnostic, que suite à leur évolution. GRA et GHA sont porteurs au diagnostic et à la rechute de la translocation TEL-AML1. Le patient MAR, atteint de LAM, est plutôt sensible aux composés et devient plus résistant à la rechute et n'est pas dans le même groupe que les patients adultes atteints de LAM (LAM de pronostic intermédiaire avec au caryotype une trisomie 4 avec remaniement entre le chromosome 5q, 17q et 19. FLT3 muté (non ITD) et WT1).

L'analyse du clustering des composés montre que certains se rapprochent en termes de profil de sensibilité des échantillons de patients. En effet, les patients adultes atteints de LAM sont résistants à un ensemble de 17 composés appartenant à des classes thérapeutiques distinctes telles que des inhibiteurs de kinases (Masitinib ; Sunitinib ; Midostaurin) ou des chimiothérapies conventionnelles (Docetaxel ; Étoposide...). De la même façon tous les patients atteints de LA pédiatrique sont résistants à 3 composés : la Mercaptopurine (inhibiteur nucléotidique), le methotrexate (anti-métabolite) et le Quizartinib (inhibiteur de FLT3).

3.3. Comparaison de la sensibilité entre diagnostic et rechute

3.3.1. Variation de l'IC₅₀ entre diagnostic et rechute

L'analyse des échantillons issus des 6 paires de patients diagnostic-rechute a mis en évidence des différences d'IC₅₀. Deux IC₅₀ sont considérés différents si le rapport des IC₅₀ entre diagnostic et rechute est supérieur à 3 (devenu plus résistant) ou inférieur à 0,3 (devenu plus sensible). Pour la majorité des patients la sensibilité aux composés était identique entre les échantillons obtenus au diagnostic et à la rechute (33 à 51 valeurs d'IC₅₀ non significativement différente entre diagnostic et rechute).

On peut regrouper les patients en fonction de leur évolution de sensibilité. Les échantillons issus de GRA et GHA présentent une sensibilité accrue à 11 et 16 composés, respectivement, sans présenter d'apparition de résistance à un composé (excepté 1 pour GRA). Inversement, les échantillons issus de MAR et DUP présentent plutôt un gain de résistance à 4 composés pour MAR et 6 pour DUP, sans présenter de gain de sensibilité..

Le patient DER présente les plus grandes variations de sensibilité/résistance (19 en tout) pour les échantillons obtenus au diagnostic vs à la rechute, avec un gain de résistance à 12 composés et un gain de sensibilité à 17 composés. VER ne présente par contre pratiquement aucune variation, avec seulement un gain de sensibilité pour un seul composé.

En s'intéressant aux composés concernés par cette évolution de sensibilité entre les échantillons de rechute vs diagnostic, on met en évidence des profils qui se ressemblent d'un patient à l'autre. GHA et GRA ont par exemple une sensibilité augmentée aux inhibiteurs de bromodomaines (JQ1 et OTX015) ; à un inhibiteur d'histone déacétylase (l'entinostat) ; ainsi qu'aux inhibiteurs de topoisomérase II (Daunorubicine ; Idarubicine ; Étoposide). Comme GHA, les échantillons de DER présentent un gain de sensibilité aux inhibiteurs de bromodomaines et du proteasome, cependant l'analyse des Z-score met en évidence que l'échantillon de GHA est résistant aux inhibiteurs de bromodomaines au diagnostic et devient sensible à la rechute, alors que celui issu de

DER était sensible au diagnostic et devient encore plus sensible à la rechute. La même analyse montre un gain de sensibilité aux inhibiteurs d'HDAC pour GRA et au contraire une résistance pour MAR, et que DER, DUP et MAR montrent une résistance accrue à la Nelarabine.

3.3.2. Évolution de sensibilité aux inhibiteurs de bromodomaines et aux inhibiteurs de proteasome

Comme nous venons de le mettre en évidence, les échantillons issus de DER et GHA ont la particularité de devenir sensibles aux inhibiteurs de bromodomaines entre le diagnostic et la rechute, et leur sensibilité aux inhibiteurs du proteasome est augmentée, alors qu'aucune variation de sensibilité/résistance à ces composés n'est observée pour les échantillons issus de VER qui est très sensible à cette classe thérapeutique au diagnostic et à la rechute.

Ces résultats ont ensuite été confirmés en réalisant les profils dose-réponse de ces divers échantillons par des gammes élargies des composés (pour JQ1 ; OTX ; Carfilzomib et Bortezomib) permettant également un calcul plus précis des valeurs d'IC₅₀. L'expérience a été réalisée dans les mêmes conditions que les chémogrammes, avec une gamme de huit concentrations croissantes (de 0.0064 µM à 50 µM pour JQ1 et OTX015 et de 0.000064 µM à 0.5 µM pour Bortezomib et Carfilzomib). Les valeurs d'IC₅₀ extraites des courbes obtenues (à l'exception de VER en raison de la qualité des échantillons biologiques décongelés) mettent en évidence les mêmes évolutions de sensibilités.

3.3.3. Comparaison des IC₅₀ obtenus sur plaque de criblage et en gamme élargie

La comparaison des valeurs d'IC₅₀ extraites des chémogrammes (4 concentrations différentes) avec celles obtenues pour des gammes élargies de composés (8 concentrations différentes) montre la même tendance, avec des valeurs proches, excepté l'échantillon de rechute issu de GHA concernant deux composés (JQ1 et Carfilzomib) mais avec un même profil de sensibilité malgré tout, c'est-à-dire que dans les deux cas on met en évidence une sensibilité importante de cet échantillon à JQ1 et au Carfilzomib.

3.3.4. Analyse de l'expression de BRD2 ; BRD3 et BRD4 pour DER ; GHA et VER au diagnostic et à la rechute par western-blot

OTX015 et JQ1 sont des inhibiteurs des protéines à bromodomaines 2 (BRD2), 3 (BRD3) et 4 (BRD4) qui se lient aux résidus acétylés des histones de la chromatine, notamment au niveau de gènes tels que c-myc dont ils régulent la transcription. BRD4 a ainsi été validé comme cible thérapeutique dans la LAM, et OTX015 est actuellement évalué dans divers essais cliniques. L'expression de BRD2 ; BRD3 ; BRD4 et Myc a donc été évaluée par western blotting dans les échantillons des patients DER ; GHA et VER au diagnostic et à la rechute afin de déterminer s'il existait un niveau d'expression différent pouvant expliquer les variations de sensibilités mises en évidence.

Les trois prélèvements obtenus au diagnostic mettent en évidence une expression plus faible des protéines BRD3 et BRD2 dans l'échantillon du patient VER que ceux des patients DER et

GHA, pour un niveau d'expression comparable de BRD4 et de l'actine utilisée comme contrôle de charge.

Les niveaux d'expression de BRD4 et BRD2 sont comparables dans les échantillons du patient GHA, au diagnostic et à la rechute, par contre le niveau d'expression de BRD3 est plus faible dans les échantillons issus de la rechute par rapport à ceux issus du diagnostic, et est comparable à celui observé pour VER dans l'échantillon issu du diagnostic. C'est deux prélèvements sont très sensibles aux inhibiteurs de bromodomaines.

La quantité insuffisante de protéines, marquée par un niveau d'expression plus faible d'actine, dans les échantillons issus des patients DER et VER à la rechute empêche d'interpréter l'évolution quantitative de BRD2, BRD3 et BRD4 entre le diagnostic et la rechute pour ces patients.

3.3.5. Analyse mutationnelle de DER ; GHA et VER

Afin de rechercher une éventuelle corrélation entre ces profils de sensibilités aux composés et le présence d'anomalies moléculaires il a été réalisé une analyse génétique des prélèvements des 2 patients présentant une évolution de réponse (DER et GHA) à la rechute et au diagnostic, ainsi que pour les échantillons issus du patients VER ne présentant pas une telle évolution de réponse aux composés.

Cent douze gènes, initialement sélectionnés pour une étude menée sur LAM mais dont la majorité est commune aux deux hémopathies, ont été séquencés. Il s'agit de gènes : régulant l'épigénétique, les voies de signalisations activées dans les cellules cancéreuses ; les oncogènes ; les gènes suppresseurs de tumeurs ; les gènes du spliceosomes ; les gènes régulant l'apoptose. Les gènes en bleu concernent la lignée lymphoïde. Les échantillons contenaient de 500 000 à 1 millions de cellules et ont permis une analyse de qualité des mutations. Les anomalies cytogénétiques (caryotype et FISH) détectées au moment du diagnostic et de la rechute ont également pu être récupérées.

DER présente au diagnostic et à la rechute 5 mutations communes : COPA (Coatomer subunit alpha) ; GNB1 (Guanine Nucleotide-Binding protein G subunit beta 1) ; IKZF1 (DNA-binding protein Ikaros) ; KMT2C (Histone-lysine N-Methyltransferase 2C) ; PAX5 (Paired box protein Pax 5) ; SF3B1 (Splicing Factor 3B subunit 1). Deux mutations apparaissent à la rechute au niveau du gène FLT3 (receptor-type Tyrosine-protein kinase FLT3) et NRAS (GTPase NRas). Quatre mutations sont neutres selon la littérature (COPA ; KMT2C ; SF3B1 et FLT3). Lorsque les anomalies étaient identifiées au diagnostic et à la rechute, les gradients de variances étaient identiques. Il n'a pas été mis en évidence d'anomalie cytogénétique (Tableau 1).

GHA présente au diagnostic et à la rechute une mutation commune sur le gène NOTCH2 (Neurogenic locus notch homolog protein 2). Deux mutations apparaissent à la rechute sur le gène KDM6A (lysine-specific demethylase 6A) et KMT2D (Histone-lysine N-methyltransferase 2D). KMT2D et NOTCH2 ne sont pas délétères selon la littérature. Il a été mis en évidence au diagnostic et à la rechute un transcrite de fusion TEL-AML1 avec une délétion TEL5' associée. Pas d'anomalie du caryotype des blastes. VER a trois mutation communes au diagnostic et à la rechute sur le gène KMT2C (Histone-lysine N-methyltransferase 2C) et le gène KMT2D (Histone-lysine N-methyltransferase 2D) et TET2 (methylcytosine dioxygenase TET2). Les mutations deMT2D et TET2 ne sont pas décrites comme délétères dans la littérature.

Tableau 1
Données cliniques des 9 patients criblés sur plaque

Nom	Sexe	Age au diagnostic	Délais rechute (mois)	Diagnostic	Protocoles induction	Carryotype initial	Carryotype rechute	Cortico sensible	Cortico sensible	Chimio sensible	Protocole rechute	Décès
DER	F	2.50	1 an	précoce	LAL B	Fralle 2000 A	RAS	RAS	oui	oui	COOPRALL 97	décès
DUP	M	1.51	2 ans	tardive	LAL B	Fralle 2000 A	RAS	RAS	oui	oui	COOPRALL 97	décès
GHA	M	2.60	3 ans	tardive	LAL B	Fralle 2000 A	TEL-AML1	TEL-AML1	oui	oui	COOPRALL 97	
GRA	F	4.06	3 ans 1/2	tardive	LAL B	Fralle 2000 A	TEL-AML1	TEL-AML1	oui	oui	COOPRALL 97	
MAR	M	6.43	1 an	précoce	LAM 1	ELAM 02		RAS	XXX	XXX	COOPRALL 97	
ORD	F	11.63	1 an 1/2	tardive	LAL B	Fralle 2000 BT	RAS	RAS	non	non	COOPRALL 97	décès
PAY	F	4.75	4 ans	tardive	LAL B	Fralle 2000 A	hyperdiploïdie	RAS	oui	oui	COOPRALL 97	décès
PER	F	1.93	4 ans	tardive	LAL B	Fralle 2000 A	hyperdiploïdie	identique	oui	oui	COOPRALL 97	
VER	F	4.24	4 ans	tardive	LAL B	Fralle 2000 BT	TEL-AML1	TEL-AML1	oui	oui	COOPRALL 97	

VER a un profil de sensibilité aux composés très proche et aucune mutation n'apparaît. Au contraire DER et GHA pour lesquels une sensibilité apparaît pour les inhibiteurs de bromodomaines ont acquis à la rechute de nouvelles mutations. Pour GHA, il s'agit d'une mutation sur un gène régulant l'épigénétique et pour DER il s'agit d'une mutation sur la voie ras (voie de signalisation régulant la prolifération et la différenciation). De nombreuses anomalies sont apparues au moment de la rechute sur le caryotype (del6p ; del7q ; del12p). D'autres anomalies étaient présentes au diagnostic et à la rechute (del9p ; addition de matériel en 8q24).

4. Discussion

Un patient qui rechute d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est associé à un mauvais pronostic (30 % de survie à 5 ans). Les progrès thérapeutiques ont permis de diminuer considérablement le taux de rechute durant ces 30 dernières années. Avec les protocoles actuels, la proportion de patients qui rechutent au cours de leur suivi est de 10 à 20 %. L'option thérapeutique qui s'impose alors est la greffe de cellules souches hématopoïétiques à partir de sang de cordon ou d'un donneur vivant (familial ou non), mais cette option n'est pas toujours possible et les alternatives sont limitées.

Dans ce contexte, nous avons réalisé des tests fonctionnels (chémogramme) de sensibilité de prélèvements de sang et de moelle issus de patients atteints de LAL, à un panel de drogues bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché et/ou en développement clinique. Il a été possible d'étudier le profil de réponse de 9 patients au diagnostic et de compléter cette analyse pour les échantillons issus de 6 de ces 9 patients, à leur rechute. Le but est d'étudier la possibilité de proposer au clinicien

des thérapies innovantes « personnalisées » chez des patients réfractaires, en fonction des réponses obtenues *ex vivo*, et, parallèlement, de comprendre les mécanismes sous-jacents aux réponses obtenues *ex vivo* afin de définir, à terme, les indications et les patients éligibles dans le cadre d'essais cliniques.

4.1. Analyse globale

Nous avons identifié 98 patients suivis pour LA à la Timone et ayant rechuté depuis 2000, pour lesquels il existait des ampoules de cellules cryo-préserverées mais ces ampoules n'étant initialement pas destinées à des études de mise en culture cellulaire, leur conditionnement s'est avéré fréquemment associé à des contaminations bactériennes, et le taux de viabilité cellulaire après décongélation (58,6 % en moyenne), ainsi que le faible nombre d'ampoules disponibles, ont fortement limités le nombre de prélèvements pour lesquels nous avons pu obtenir des résultats (9/18 patients).

Le clustering non supervisé permet d'identifier trois groupes de patients : des patients pédiatriques atteints d'une LA globalement résistants à la plupart des composés ; des patients pédiatriques atteints de LA présentant un profil de réponse hétérogène (groupe B) et les patients adultes atteints de LAM (groupe C). Le profil de sensibilité est différent entre patients pédiatriques atteints de LAL et patients adultes atteints de LAM. Le patient MAR atteint de LAM a un profil de sensibilité qui semble plus proche des patients pédiatriques atteints de LAL que des adultes atteints de LAM. Il n'y a cependant pas assez de patients inclus dans notre étude à ce stade pour conclure sur cette tendance.

On remarque sur le dendrogramme que les enfants suivis pour LA, qui sont, on le rappelle des patients qui ont rechuté, présentent une résistance *ex vivo* à la Mercaptopurine et au

Méthotrexate en comparaison des patients atteints de LAM. Or, il s'agit du traitement d'entretien des patients atteints de LAL que les patients vont recevoir pendant 24 mois. Ce traitement a prouvé qu'il diminuait le risque de rechute de façon significative. Il serait intéressant d'évaluer les patients atteints de LAL n'ayant pas rechuté afin d'établir un lien entre le risque de rechute et la résistance *ex vivo* à ces deux molécules.

L'étude de l'évolution de sensibilité des prélèvements au diagnostic et à la rechute a apporté de nombreuses informations. Pour la majorité des patients le profil de sensibilité est très proche (53 % à 98 % de composés ayant le même IC_{50}). DER est le seul patient atteint de LAL à avoir rechuté de façon précoce dans notre population. C'est le patient pour lequel on a pu mettre en évidence le plus de différences entre le diagnostic et la rechute (19 composés présentent un rapport d' IC_{50} > ou < 3). On aurait pu s'attendre à ce que les rechutes tardives (et donc un temps plus long pour l'accumulation d'altérations moléculaires nouvelles) fassent apparaître plus de différences de sensibilité entre diagnostic et rechute. Ce résultat nécessite une cohorte de patients plus importante pour vérifier que cela se confirme sur un plus grand nombre de patients. Il serait pertinent d'analyser les différences de profil de sensibilité entre rechute précoce et rechute tardive (précoce si rechute 18 mois après le début du traitement).

L'analyse des chémogramme met en lumière pour plusieurs patients des évolutions « remarquables » de sensibilités à certains composés entre les échantillons de diagnostic et de rechute.

Il est par exemple intéressant de constater l'apparition d'une sensibilité aux inhibiteurs d'iHDAC (iHDAC) (Entinostat et Vorinostat) pour deux patients (GRA et GHA), alors que MAR devient résistant à ces composés. Les iHDAC font partie des molécules très prometteuses en cancérologie. Des essais de phase II sont en cours pour la LAL pédiatrique [4].

De même, une sensibilité accrue aux inhibiteurs du protéasome (Bortezomib et Carfilzomib) a été constatée à la rechute pour DER et GHA. Le Bortezomib est un traitement utilisé chez les patients atteints de myélome. Il s'agit d'une molécule prometteuse en combinaison avec d'autres traitements dans la leucémie [5]. Par exemple, la combinaison du Bortezomib avec les iHDAC est efficace contre les lymphocytes précurseurs de LAL B *in vitro* et chez les souris xenogreffées avec ou sans les chimiothérapies conventionnelles.

L'apparition d'une sensibilité fortement accrue aux inhibiteurs de Bromodomaine (inhibiteurs de BRD) (JQ1 et OTX015) pour DER et GHA a suscité un intérêt particulier dans notre étude suggérant ainsi une solution de traitement au clinicien. L'OTX015 est en effet un médicament prometteur en cancérologie (un essai international de phase Ib multicentrique ouvert non randomisé sur l'OTX015, portant sur les tumeurs solides avancées est en cours) et plus particulièrement en hématologie maligne. Des études *in vitro* ont montré l'efficacité de l'OTX015 sur les lymphoblastes [6].

La compréhension de ces évolutions et des corrélations de réponse entre composés (par exemple entre les iHDAC et les inhibiteurs de Topoisomérase de type II ou les inhibiteurs du protéasome) devrait aider à mieux cibler les patients à inclure dans les essais cliniques et à en optimiser l'efficacité au travers d'étude de combinaisons et de recherche d'effet de synergisme.

4.2. Étude approfondie de DER, GHA et VER

Les résultats obtenus s'agissant des inhibiteurs de BRD nous ont particulièrement intéressés compte tenu de l'amplitude des différentiels de réponse entre certains patients et/ou entre les échantillons issus du diagnostic et de la rechute. Ces résultats issus des chémogrammes ont pu être confirmés au cours de tests secondaires des composés en gamme élargie. Les patients GHA et DER deviennent très sensibles à la rechute (IC_{50} 50 fois plus élevés au diagnostic par rapport à la rechute pour JQ1 et OTX015 concernant GHA et IC_{50} 160 et 360 fois plus élevé au diagnostic par rapport à la rechute pour JQ1 et OTX015 respectivement concernant DER), alors que VER est extrêmement sensible à ces composés au diagnostic et à la rechute, en comparaison d'autres patients (les IC_{50} de VER-D et VER-R de JQ1 et OTX015 sont plus de 200 fois inférieurs à la médiane des IC_{50} des patients analysés). Les composés JQ1 et OTX015 ciblent « sélectivement » les protéines appartenant à la sous-famille BET (Bromodomaines et Extra-Terminal) des protéines à bromodomaines, comprenant BRD2, BRD3, BRD4 et BRDT. Les protéines BET ont récemment émergé comme des cibles thérapeutiques potentielles dans le cancer. Les bromodomaines se lient aux histones par leurs résidus acétylés. Par cette interaction, les protéines contenant des bromodomaines facilitent l'ancrage de complexes protéiques sur la chromatine et contrôlent plusieurs processus biologiques notamment la réplication, la réparation, et le remodelage de l'ADN ainsi que la transcription. Les inhibiteurs de BRD entrent en compétition avec ces interactions et bloquent ainsi par exemple l'expression du gène *myc* qui est un oncogène mis en cause dans la leucémogénèse des LA.

Nous avons voulu essayer de comprendre par western blot si la sensibilité différentielle à JQ1 et OTX015 des échantillons issus des patients GHA, DER et VER pouvait être corrélée à une expression différentielle des cibles de ces composés. BRD 2 et BRD 4 qui sont les cibles connues d'OTX [7] et de JQ1 sont détectées dans tous les échantillons étudiés au diagnostic (DER-D ; GHA-D ; VER-D) et à la rechute (DER-R ; GHA-R ; et VER-R) donc indépendamment de la sensibilité aux inhibiteurs de bromodomaines. Par contre, les échantillons sensibles à ces inhibiteurs (DER-R ; GHA-R et VER-D) expriment des niveaux plus faibles de BRD3. Le lien entre les taux de BRD3 dans les cellules blastiques et l'influence sur la sensibilité aux inhibiteurs de bromodomaines n'a pas encore été décrit. À noter que les Western blot de DER-R et VER-R n'étaient pas interprétables par manque de protéines dosées. D'autres explorations seront nécessaires pour mieux comprendre l'évolution de sensibilité entre le diagnostic et la rechute. De plus, il faudrait pouvoir caractériser les interactions entre les différentes protéines BRD. BRD3 pourrait avoir des interactions avec BRD2 et BRD4 au niveau du site de fixation des inhibiteurs de BRD expliquant l'influence de BRD3 sur la sensibilité aux inhibiteurs de bromodomaines. Le même dosage de ces protéines après que les cellules aient été traitées serait aussi pertinent afin d'étudier le mécanisme d'action des inhibiteurs de BRD sur ces cellules.

Parallèlement, nous avons également réalisé une recherche mutationnelle chez ces patients analysant 112 gènes par NGS. Les deux patients pour lesquels une augmentation de sensibilité aux inhibiteurs de bromodomaines (JQ1 et OTX015) mais aussi aux inhibiteurs du protéasome (Bortezomib et Carfilzomib) a été mise en évidence montrent l'apparition de mutations à la rechute en comparaison des échantillons issus du diagnostic.

DER a acquis une mutation de NRAS et GHA a acquis une mutation de KDM6A.

Il a été mis en évidence pour DER une mutation présente au diagnostic et à la rechute pour le gène IKZF1. IKZF1 est un facteur de transcription essentiel dans l'hématopoïèse impliquée principalement dans la différenciation lymphoïde. La mutation d'IKZF1 se retrouve dans 15 % des LAL B pédiatriques, elle est associée à un risque accru de rechute et un mauvais pronostic [1]. Cet élément est corrélé avec l'histoire du patient qui après 8 rechutes est décédé.

La voie de signalisation RAS est régie par des cytokines et des facteurs de croissance *via* le cycle de RAS. KRAS et NRAS sont fréquemment mutés dans les tumeurs malignes hématopoïétiques, y compris la leucémie aiguë pédiatrique. La mutation du gène RAS au niveau des codons 12, 13 et 61 entraîne une activation de la protéine Ras, menant à un facteur de croissance stimulant la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques de façon indépendante. Cette mutation est décrite dans la littérature comme associée à un risque de rechute augmenté [8]. La mutation NRAS est une des mutations les plus fréquentes retrouvées dans les LAL de l'enfant autour de 30 %. Il a été démontré dans de nombreux articles que la mutation de NRAS donne aux cellules blastiques une sensibilité augmentée aux inhibiteurs de MERK [9]. Le Trametinib qui appartient à cette famille devient d'ailleurs beaucoup plus efficace à la rechute qu'au diagnostic pour le patient DER où apparaît la mutation NRAS à la rechute (IC₅₀ 2 µM au diagnostic contre 0.003 µM à la rechute). Ce résultat montre l'intérêt des chémogrammes que nous réalisons. De plus, l'étude de Shimamura et al met en évidence l'intérêt des inhibiteurs de bromodomaines lorsque la voie RAS est mutée.

Pour le patient GHA, la mutation qui apparaît est KDM6A. Mar BG et al ont mis en évidence un enrichissement significatif de mutations régulatrices de l'épigénétique comme KDM6A pour les patients atteints de LA qui rechutent. Cette Mutation est d'ailleurs compatible avec un rôle dans la médiation de la résistance à la thérapie. Elle est présente dans 4 % des LAL B au diagnostic. Les mutations touchant KDM6A affectent le domaine fonctionnel jumonji C (JmJc) de KDM6A et inactive son activité H₃K₂₇ déméthylase. En effet, la méthylation des lysines K₄ et K₂₇ de l'histone H₃ est régulée par les lysines Methyltransferase (KMTs) et les Lysines déméthylases (KDMs). À ce jour, plus de 50 KMTs et 30 KDMs ont été identifiés et fonctionnent en coordination pour maintenir un équilibre de méthylation des lysines. Cette balance dans la machinerie enzymatique est responsable du maintien de la dynamique de la chromatine et ainsi de la régulation de l'expression des gènes. Cette mutation est d'autant plus intéressante qu'à la rechute a été mis en évidence une sensibilité accrue aux inhibiteurs de bromodomaines qui sont des composés régulant l'épigénétique.

Le patient VER a également des mutations au niveau de ces régulateurs de la méthylation : KMT2C. VER est un patient qui a un profil très similaire de sensibilité aux composés entre le diagnostic et la rechute. Il est intéressant de constater qu'il a également le même profil mutationnel au diagnostic et à la rechute.

Cette étude mutationnelle ouvre donc plusieurs pistes d'étude intéressantes pour rechercher les liens éventuels entre les réponses différentielles aux composés et les mutations identifiées, par exemple en regardant dans un modèle expérimental si l'introduction de la mutation de KDM6A identifiée chez GHA modifie la sensibilité aux inhibiteurs de bromodomaines.

5. Conclusion

Nous présentons ici les résultats d'une étude préliminaire de chémogramme réalisée sur un petit panel de patients pédiatriques atteint de LA, au diagnostic et à la rechute. Nos résultats ouvrent des perspectives intéressantes et illustrent l'intérêt de cette approche, tant au niveau clinique qu'en recherche fondamentale et appliquée.

Le chémogramme ne peut qu'apporter une indication au clinicien qui doit ensuite rechercher un faisceau d'arguments plus ample avant de prescrire un composé (données cytogénétiques ; biomoléculaires ; traitement déjà reçu ; insuffisance d'organes ; âge). D'autant plus que la pédiatrie est un domaine où les ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) sont restreintes. Il peut aussi être une aide pour inclure des patients dans des essais thérapeutiques. Il y a actuellement en pédiatrie de nombreux essais cliniques de phase I et II pour les patients réfractaires. La majorité des essais concernent des composés utilisés dans nos plaques de criblage. Le chémogramme peut donc orienter le clinicien voulant inclure des patients. Par exemple, l'essai NCT01312818 est une phase II étudiant l'efficacité du Bortezomib associé au Vorinostat et à la Dexaméthasone. Le patient GRA est sensible à la rechute à ces deux composés, il serait incluable dans cet essai.

De plus, le mauvais pronostic des patients en rechute est lié à l'impossibilité d'obtenir de rémission car les blastes sont résistants aux chimiothérapies. Il est intéressant de mettre en évidence par le dendrogramme que les thérapies ciblées utilisées sur nos plaques donnent une vision différente. En effet, certains patients comme GHA et GRA présentent un plus grand nombre de composés auxquels leurs blastes issus de leur rechute sont plus sensibles qu'à ceux obtenus au diagnostic. Les composés pour lesquelles une sensibilité a été mise en évidence peuvent ainsi être prescrits au patient à un stade où toutes les thérapies existantes n'ont pu prouver leur efficacité. Il s'agit également d'un outil pouvant orienter le clinicien à exclure des composés pour lesquels le test met en évidence une résistance *ex vivo*.

Par ailleurs, nous avons identifié des variations dans l'expression de cibles moléculaires (par exemple BRD3) susceptibles de constituer des marqueurs prédictifs de réponse à un composé *ex vivo* (par exemple OTX015), et des mutations de gènes susceptibles d'expliquer des réponses différentielles à certains des composés testés (par exemple KDM6A). Les études futures viseront d'une part à explorer ces hypothèses, et à en vérifier l'intérêt en amplifiant la cohorte des patients étudiés. Des souris ont été xenogreffées au niveau de la plateforme par les cellules de DER et GHA au diagnostic et à la rechute pour envisager ces explorations.

Références

- [1] Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood* 2015;125:3977-87.
- [2] Brian J, Druker, Talpaz M, et al. Activity of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in the Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia with the Philadelphia Chromosome. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1038-42.

- [3] Pemovska T, Wennerberg K. Individualized systems medicine strategy to tailor treatments for patients with chemorefractory acute myeloid leukemia. *Cancer Discovery* 2013;3:1416-29.
- [4] Mummy A, Lee KY. Targeting epigenetics through histone deacetylase inhibitors in acute lymphoblastic leukemia. *Curr Cancer Drug Targets* 2011;11:882-93.
- [5] Niewerth D, Kaspers. Proteasome inhibitors in acute leukemia. *Rev Anticancer Ther* 2013;13:327-37.
- [6] Da Costa D, Stankovic T. BET inhibition as a single or combined therapeutic approach in primary paediatric B-precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Cancer J* 2013;3:e126.
- [7] Muvva C, Subramanian V. Structure-based virtual screening of novel, high-affinity BRD4 inhibitors. *Mol Biosyst* 2014;10:2384-97.
- [8] Irving J, Eckert C. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood* 2014;124:3420-30.
- [9] Ariès IM, den Boer ML. Towards personalized therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia: RAS mutations and prednisolone resistance. *Haematologica* 2015;100:e132-6.
- [10] Mar BG, Armstrong SA. Mutations in epigenetic regulators including SETD2 are gained during relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun* 2014;5:3469.

L'épilepsie avec pointes ondes continues au cours du sommeil : modélisation animale

C. Desprairies^{1,2,*}, J. Enderlin², N. Dupuis², S. Auvin^{1,2}

¹Inserm, U1141, Hôpital Robert Debré, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

²APHP, Hôpital Robert Debré, Service de Neurologie Pédiatrique, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris, France

1. Introduction

L'encéphalopathie épileptique avec pointes-ondes continues du sommeil (EE-POCS) est caractérisée par des crises convulsives, un pattern électroencéphalographique et une régression cognitive et/ou comportementale. Les crises sont de tous types, débutent souvent entre 2 et 4 ans puis s'aggravent avec parfois plusieurs types de crises chez un même enfant. Parallèlement, l'enfant présente une régression cognitivo-comportementale de sévérité variable (entre 6 et 8 ans) qui constitue l'essentiel du pronostic. Dans le même temps, l'enregistrement EEG se caractérise par des décharges de pointes-ondes (PO) lentes de 1,5 à 3 Hertz, bilatérales et symétriques, généralisées au cours du sommeil lent. L'évolution de l'EE-POCS se caractérise par une disparition des décharges de PO au début de l'adolescence et un arrêt des crises mais il subsiste des séquelles cognitives si les traitements n'ont pas permis de faire disparaître les décharges de PO (seul 10 à 44 % des enfants ont à l'issue de la pathologie une intelligence et un langage normaux). Il n'y a à ce jour, pas de stratégie thérapeutique validée ni de traitement suffisamment efficace sur les domaines cognitifs. Tout l'enjeu thérapeutique est donc de minimiser ou d'empêcher les séquelles cognitives persistantes au décours.

Il n'existe pas actuellement de modèle animal pour cette maladie, il est donc difficile de conduire une investigation sur les mécanismes neurobiologiques qui conduisent au développement de la régression cognitive ou de réaliser une évaluation préclinique des traitements permettant de stabiliser la perte cognitive ou de la restaurer.

Parmi les modèles animaux connus pour présenter des décharges de PO, nous avons choisi de travailler sur le modèle AY-9944. L'AY-9944 est un inhibiteur de la synthèse du cholestérol. Ce modèle est caractérisé par des crises épileptiques de type absences qui sont spontanées, récurrentes et persistantes au cours de la vie du rat avec à l'EEG des PO bilatérales, synchronisées à 4-5Hz. La quantité de PO peut être augmentée à l'âge adulte par

l'administration de baclofen, de gamma-hydroxybutyrate et de carbamazépine. Ce modèle a longtemps été considéré comme un modèle d'absence atypique.

La carbamazépine fait partie des antiépileptiques potentiellement aggravant dans l'EE-POCS comme dans d'autres syndromes épileptiques chez l'enfant. Elle agit notamment par deux mécanismes :

- Augmentation de la potentialisation de l'action GABA (agoniste des récepteurs GABA-A), entraînant une modification de la perméabilité de la membrane au chlore et donc une hyperpolarisation et une diminution de la neurotransmission.
- Inhibition des canaux sodiques entraînant une diminution de la libération de glutamate et une diminution de la neurotransmission.

Dans le modèle AY-9944, Cortez et al. retrouvent une aggravation de 210 % des décharges de PO après injection de carbamazépine en intrapéritonéal chez le rat adulte. Des tests comportementaux avaient également été réalisés sur le modèle AY-9944 retrouvant des déficits de la mémoire de travail au RAM-task (radial arm maze task). Chez la souris, le même modèle était responsable d'une diminution des interactions sociales, d'une augmentation de l'agressivité et d'une augmentation de l'activité motrice sans augmentation de l'anxiété.

Différentes équipes ont cherché à comprendre le mode d'action de l'AY-9944. Il agirait en modifiant la composition des rafts lipidiques à la surface des neurones entraînant ainsi une altération de la répartition des récepteurs GABA-A et B. Ces récepteurs ont un rôle dans la modulation des PO. De plus, il existe une fenêtre critique au cours du développement pour l'induction de PO par l'AY-9944.

Nous avons utilisé le modèle AY-9944 avec pour objectif ultime d'augmenter la quantité de PO avec une administration de carbamazépine. Nous avons 4 objectifs principaux : 1. Reproduire le modèle animal AY-9944 chez des rats Wistar, 2. Étudier les modalités d'apparition des PO au cours du développement, 3. Évaluer la présence de trouble mnésique dans le modèle AY-9944 et 4. Déterminer le protocole d'administration de la carbamazépine afin d'augmenter la quantité de PO.

*Correspondance :
camilledesp@hotmail.com

2. Matériels et méthodes

Nous avons utilisé des rats Wistar, obtenus auprès de Charles River, France. Toutes les manipulations des animaux ont été approuvées par le comité d'éthique (Comité d'éthique de Bichat et Robert Debré, Paris, France) et stipulées dans le guide de protection des animaux de laboratoire (NIH, Bethesda, Maryland, USA).

Nous avons injecté ces rats tous les 6 jours du 2^e jour post-natal (P2) à P20 avec de l'AY-9944 (Santa Cruz Biotechnology) à la dose de 7,5 mg/kg en sous cutané. Les rats ont été opérés à P20 pour poser des électrodes d'EEG bipolaire en bipariétal (Plastics One Inc., Roanoke, VA, U.S.A). L'injection de carbamazépine (Sigma, Lyon, France) a été faite en intrapéritonéal à la dose de 32 mg/kg à P21. Les vidéo-EEG ont été enregistrés à différents âges pendant 24 à 48h (système Biopac AcqKnowledge 3.8 software ; puis le système DSI signal one Neuroscore version 3.0). Les PO ont été comptées manuellement. Une autre série de rats a permis de réaliser des tests de mémoire spatiale test de reconnaissance d'objet (ORT) à P28. Ce test a été renouvelé à P68 et associé à un test de localisation d'objets (OLT) à P75.

Toutes les données sont présentées en moyenne +/- écart standard à la moyenne. L'analyse de la variation du nombre de PO entre les différents groupes de rats a été faite par des tests non paramétriques à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 5.01. L'analyse du comportement a été faite par des tests de student, la comparaison des deux « examinateurs » a été faite par test de Bland-Altman. Les différences étaient considérées comme significatives si la valeur de p était inférieure à 0,05.

3. Résultats

Nous avons tout d'abord reproduit le modèle AY-9944 sur le rat Wistar. Nous avons par ailleurs montré que les rats AY-9944 à P21 présentent $14,9 \pm 2,3$ PO/h contre $4,1 \pm 1,2$ PO/h chez les contrôles ($p = 0,04$). La différence n'est pas significative pour la durée des PO même si une tendance semblait s'établir. Nous avons analysé les PO à l'âge adulte (entre P83 et P106) en comparaison à des rats contrôles du même âge. Les rats adultes présentent une augmentation significative de PO en nombre et en durée en comparaison aux témoins : les rats adultes AY-9944 ont $32,2 \pm 4,2$ PO/h pour une durée de $109,3 \pm 10,8$ s/h contre $4,9 \pm 4,6$ PO/h pour une durée de $11,8 \pm 11,2$ s/h chez les rats adultes contrôles ($p < 0,05$ dans les 2 cas). On retrouve égale-

ment une augmentation significative du nombre et de la durée des PO entre les rats à P21 et les rats adultes.

Nous avons ensuite étudié le comportement du modèle AY-9944 avec 2 tests comportementaux montrant qu'il y a une atteinte cognitive en mémorisation avec un déficit de la mémoire à long terme chez les rats ayant reçu de l'AY-9944 et présentant des PO à l'électroencéphalogramme. En effet, à P28, lors de l'ORT les rats AY-9944 sont capables de reconnaître le nouvel objet à 30 minutes avec une différence significative ($8,5 \pm 2,0$ s sur l'OA contre $24 \pm 6,2$ s pour l'ON ; $p = 0,03$). En revanche, à 24 heures, les rats AY-9944 ne font plus la différence entre les deux objets ($p = 0,06$). Cette différence est également présente chez les rats à l'âge adulte pour l'ORT et l'OLT.

Notre objectif suivant était d'augmenter la quantité des PO par une injection unique de carbamazépine à P21. Nous n'avons pas retrouvé l'effet aggravant de la carbamazépine à P21 chez le modèle AY-9944.

4. Discussion

L'objectif de ce projet est de développer un modèle animal mimant certains aspects de l'EE-POCS afin de répondre à la question de l'implication de la quantité des PO sur la régression cognitive dans ce syndrome.

5. Conclusion

Nous avons reproduit le modèle AY-9944 chez le rat Wistar avec une caractérisation de l'apparition des anomalies EEG et l'apparition de troubles de mémorisation. L'utilisation de la carbamazépine n'a pas pu permettre d'augmenter la quantité de PO chez le rat à P21. Cela peut être dû à la modalité d'administration et la pharmacocinétique de la carbamazépine. Notre perspective est d'évaluer si nous pouvons moduler la quantité de PO à P21 grâce à une autre molécule ayant été décrite comme aggravante. Notre choix se porte sur le Baclofen dont l'effet aggravant a également été décrit.

Références

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

Rhabdomyolyses liées au déficit en Lipin-1 : perspectives thérapeutiques

C. Wicker*, Y. Hamel, F.-X. Mauvais, A. Legendre, L. Dupic, B. Bader-Meunier, P. de Lonlay

Hôpital Necker-enfants malades, 149 Rue de Sèvres, 7015 Paris, France

1. Introduction

La rhabdomyolyse aiguë correspond à la destruction de fibres musculaires striées squelettiques. Les causes génétiques sont hétérogènes mais souvent responsables de tableaux cliniques extrêmement sévères. Les déficits en Lipin-1 sont une cause majeure de rhabdomyolyse aiguë sévère du jeune enfant. Les facteurs déclenchants sont la fièvre, l'effort et le jeûne. Un tiers des patients meurt lors des accès aigus. Les traitements sont symptomatiques. Lipin-1 a une fonction enzymatique de phosphatidate phosphatase I, qui agit dans la synthèse des lipides et une fonction de coactivation transcriptionnelle de gènes du métabolisme énergétique. Nous avons montré l'absence d'anomalies des triglycérides. Nous proposons une autre hypothèse physiopathologique.

2. Matériel et Méthodes

Dix patients sont suivis pour un déficit en Lipin-1. Les mutations sur le gène *LPIN1* sont variées. Les patients ont eu 1 à 10 épisodes de myolyse, le premier avant l'âge de 6 ans. Les CPK sont au-dessus de 10 000 U/L au moment de l'épisode aigu, et se normalisent ou sont subnormaux (300-1000 U/L) au décours des accès. Trois patients sont décédés au cours d'un accès d'un trouble du rythme cardiaque.

Nous avons travaillé sur les cellules dendritiques et les myoblastes de 9 de ces patients porteurs de mutations dans le gène *LPIN1*.

3. Résultats

Nous montrons une anomalie de signalisation liée à un défaut de phospholipides entraînant une maladie pro-inflammatoire, avec dysfonction calcique dans les myoblastes, dysfonction mitochondriale et mort cellulaire. Des traitements anti-inflammatoires normalisent in vitro les conséquences de ce déficit.

4. Discussion et conclusion

Le déficit en Lipin-1 est sévère avec un risque de mortalité très important. Nous proposons de traiter les patients par corticoïdes per os dès la présence d'un facteur de risque et de les hospitaliser systématiquement en réanimation dès les premiers symptômes, voire dès la présence du facteur de risque. D'autres traitements anti-inflammatoires sont testés.

Références

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

*Correspondance :
Camille.wicker@aphp.fr



Évaluation des déterminants de la prescription de la corticothérapie postnatale en Europe chez les prématurés nés avant 30 semaines d'aménorrhée. Étude de cohorte EPICE

A. Nuytten^{1,2,*}, H. Behal², A. Duhamel², P.-H. Jarreau³, A. Piedvache⁴, J. Zeitlin⁴, P. Truffert^{1,2}, on behalf of the EPICE Research Group

¹Department of Neonatology, Jeanne de Flandre Hospital, Lille CHRU, Lille, France

²Department of biostatistics, Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 – Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, Lille, France

³Université Paris V René Descartes and Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris Centre Site Cochin, Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal, Paris, France

⁴Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France

1. Introduction

La corticothérapie postnatale est parfois prescrite chez les enfants nés prématurés. Elle a été démontrée efficace pour faciliter l'extubation et réduire la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Des méta analyses de CPN ont également mis en évidence des effets indésirables à court et à long terme, parmi lesquels l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la perforation digestive, le saignement gastro-intestinal, la cardiomyopathie hypertrophique et, à plus long terme, une augmentation de survenue de paralysie cérébrale (PC) dans le groupe ayant reçu des corticoïdes en postnatal [1–3].

Les inquiétudes quant aux effets délétères sur le développement neurocognitif ont conduit à la publication de recommandations d'usage de la CPN pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire chez l'enfant prématuré [1–3]. La CPN devrait être limitée aux enfants dépendant de ventilation mécanique, après une à trois semaines de vie, après information et accord de parents, à faible dose et en cure courte [4–6].

Le projet EPICE (European Perinatal Intensive Care in Europe) est une étude de cohorte en population qui a pour but d'explorer l'intégration de l'Evidence Based Medicine dans la prise en charge des grands prématurés en Europe dans 19 régions de 11 pays de l'Union Européenne.

Notre premier objectif était de décrire l'utilisation de CPN en Europe et d'analyser les facteurs néonataux associés à cette prescription. Dans un second temps, nous avons stratifié notre population en 3 terciles de risque de CPN, afin d'observer les différences de pratiques dans la sous population plus à risque de CPN. Enfin, nous souhaitons analyser le rôle des pratiques des unités de soin dans la prescription de CPN. Nous avons donc recherché une association entre les pratiques fondées sur les preuves et le taux de CPN.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population

Notre population incluait tous les enfants nés entre 24 semaines d'aménorrhées (SA) et 29SA+6 jours dans 19 régions de 11 pays d'Europe en 2011 de la cohorte EPICE (4096 enfants admis dans 266 unités). Les données étaient manquantes pour 179 enfants, qui étaient exclus de l'analyse.

2.2. Définitions

2.2.1. Caractéristiques néonatales

Les caractéristiques néonatales des enfants étaient recueillies par un questionnaire individuel. L'âge gestationnel était défini en fonction de la date des dernières règles maternelles, ou d'une échographie de datation précoce, pratique de routine dans les

*Correspondance :
anuytten@gmail.com

régions participant à l'étude. Le retard de croissance était défini à partir des données de la cohorte. L'enfant était classé en fonction de son poids de naissance : < 10^e percentile, du 10 au 25^e percentile, et au-delà du 25^e percentile.

2.2.2. Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était la prescription d'une corticothérapie postnatale systémique pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire. Les informations concernant la dose initiale, la date de début, le type de corticostéroïde utilisé et la durée de corticothérapie étaient également recueillies.

2.2.3. Définition des pratiques fondées sur les preuves

Les unités de soins participant à l'étude remplissaient un questionnaire recueillant leur pratiques et politiques de soins. Les définitions des pratiques étaient basées sur ces questionnaires unités.

2.2.3.1. Définition 1 : application des recommandations de D.SWEET de 2010

Une première approche correspondait aux recommandations européennes sur la prise en charge respiratoire des enfants prématurés de D.Sweet parues en 2010 [7]. L'utilisation du surfactant, un médicament administré en intratrachéal, pour favoriser la maturation pulmonaire chez le prématuré, était une intervention bien codifiée. Nous avons considéré que les recommandations étaient appliquées si l'unité déclarait que tous les enfants nés à 24SA et 25SA recevaient du surfactant en systématique, et si les enfants âgés de moins de 30SA recevaient du surfactant s'ils étaient intubés en salle de naissance, ce qui était recommandé en 2011 au moment de l'étude EPICE.

2.2.3.2. Définition 2 : politique de d'usage restreint de CPN

Une deuxième approche était basée sur la politique d'usage de CPN dans chaque unité de soin. L'unité avait une politique d'usage restreint de CPN quand elle déclarait ne pas y avoir recours, sauf dans des cas exceptionnels, ni pour prévenir ni pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire.

2.3. Analyses statistiques

Dans un premier temps nous avons décrit les caractéristiques de notre population et les modalités de prescription de CPN. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et la déviation standard en cas de loi normale et pour la médiane et les quartiles dans le cas contraire.

- Dans un second temps nous avons analysé les caractéristiques néonatales associées à la prescription de CPN. Pour les variables qualitatives nous avons utilisé le test du chi 2. Pour les variables quantitatives nous avons utilisé un test de Student ou un test de Mann-Whitney. Pour déterminer un sous ensemble de variables explicatives de la CPN, nous avons utilisé une régression logistique multivariée pas à pas descendante. Les variables sélectionnées étaient celles ayant un niveau de signification < 0,2 dans les analyses bivariées.

- Nous avons ensuite calculé une probabilité individuelle de recevoir une CPN à partir de ces caractéristiques, par régression logistique.
- L'étape suivante consistait à déterminer trois terciles de risque de recevoir une CPN.
- Enfin nous avons étudié l'association entre deux définitions de pratiques s'appuyant sur les preuves et la prescription de CPN. Ceci s'est fait au niveau de toute notre cohorte puis dans le tercile à haut risque de recevoir une CPN. Cette partie de l'analyse s'est faite par régression logistique multiniveaux. Les analyses étaient faites sur le logiciel STATA 13.0 SE (Stata Corporation, College Station, Texas) et SAS (version 9.3 ; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. Résultats

La CPN était prescrite pour 14 % des enfants de moins de 30 SA, avec un taux régional variant de 3 % (région Nord du Portugal) à 49 % (Saarland, Allemagne). Chez les enfants les plus à risque de recevoir une CPN les taux de prescription variaient encore entre 5 % (Stockholm, Suède) et 72 % (Saarland, Allemagne). Après ajustement, le petit âge gestationnel, le retard de croissance, le sexe masculin, la ventilation mécanique, et le fait de recevoir un traitement par AINS pour fermer le canal artériel étaient les facteurs néonataux associés à la prescription de CPN. Ces facteurs étaient insuffisants pour expliquer les variations régionales de prescription de CPN. En ce qui concerne les pratiques, une politique formalisée d'usage restreint de CPN était significativement associée à une moindre prescription de CPN (ORaj 0,29 IC 95 % [0,17 ; 0,50]). Ce résultat persistait chez les enfants les plus à risque de recevoir une corticothérapie postnatale (ORaj 0,29 IC 95 % [0,17 ; 0,51]). Il n'y avait pas d'association entre l'adhésion aux recommandations Européennes de prise en charge des pathologies respiratoires du prématuré de Sweet et al., et la prescription de CPN.

4. Conclusion

La CPN est utilisée de façon hétérogène en Europe et les recommandations actuelles de limitation d'utilisation sont insuffisamment appliquées. Certaines régions parviennent à un taux d'utilisation très bas, même chez les enfants les plus à risque. Les caractéristiques néonatales sont insuffisantes pour expliquer ces différences. La formalisation d'une politique de limitation d'utilisation de la CPN aboutit à une réduction effective de leur prescription.

Références

- [1] Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001146.
- [2] Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001145.
- [3] Shinwell ES, Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:164-70.

- [4] Jarreau P-H, Fayon M, Baud O et al. Utilisation de la corticothérapie postnatale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire: état des lieux et conduite à tenir. *Arch Pédiatrie* 2010;17:1480-87.
- [5] Newborn C on F and. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2010;126:800-8.
- [6] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology* 2013;103:353-68.
- [7] Sweet DG, Carnielli V, Greisen G et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology* 2010;97:402-17.

Influence de la croissance de la première semaine de vie sur le devenir neurologique à 2 ans des nouveau-nés prématurés des moins de 29 semaines d'aménorrhée : cohorte EPIPAGE2

M. Daniello*

CHU de Nantes, 8 Quai Moncousu, 44000 Nantes, France

1. Introduction

Chez les prématurés, la croissance entre la naissance et le terme n'est pas optimale. L'objectif de cette étude était de rechercher un lien entre la croissance de la première semaine et le développement psychomoteur à 2 ans chez les prématurés de moins de 29 semaines d'aménorrhée (SA).

2. Patients et méthodes

À partir de la cohorte nationale prospective EPIPAGE 2, nous avons sélectionné les enfants nés avant 29 SA. La croissance de la première semaine correspondait à la différence de z-score de poids entre la naissance et J7. Le développement psychomoteur à 2 ans était évalué par l'Agès and Stages Questionnaire (ASQ). Le lien entre la croissance de la première semaine et l'ASQ a été évalué avant et après ajustement à partir d'un modèle de régression logistique multinomial.

3. Résultats

789 enfants nés entre mars et décembre 2011 sur les 1152 éligibles ont pu être analysés. L'ASQ moyen était de $221,4 \pm 45,8$ points et respectivement de 171,7, 230,2 et 267,8 dans les terciles 1, 2 et 3. La variation moyenne de z-score de poids la première semaine était de $-0,9 \pm 0,5$ DS. L'analyse n'a pas mis en évidence de différence significative de croissance de la première semaine selon les terciles d'ASQ ($p = 0,8$). Ces résultats restaient inchangés après ajustement.

4. Conclusion

La variation de z-score de la première semaine de vie n'était pas associée à un devenir différent en terme d'ASQ à 2 ans chez les prématurés de moins de 29 SA de notre cohorte.

*Correspondance :
Non transmis.



Quantification du développement cérébral sain et pathologique en IRM

G. Auzias*

Institut de Neurosciences de la Timone UMR7289, CNRS & AMU, Marseille, France

1. Introduction

La maturation cérébrale s'étale de la conception jusqu'à environ 22 ans, mettant en jeu de multiples mécanismes microscopiques (croissance, prolifération et élimination synaptiques, dendritiques et axonales; myélinisation des fibres de matière blanche, etc.) [1]. Au cours de la maturation cérébrale, la morphologie du cortex se complexifie progressivement avec la formation des gyri et des sillons. On observe une complexité de ces plis croissante avec l'âge, passant d'une géométrie simple et reproductible chez le jeune enfant à un schéma complexe et variable à l'âge adulte. Il reste que les dimensions temporelles et spatiales du processus de plissement sont encore largement inconnues. Les progrès de l'imagerie macroscopique allant des techniques d'acquisitions, de prétraitements et d'analyse des images IRM rendent possible la mesure *in vivo* de la maturation cérébrale de 20 semaines de gestation (SG) *in utero* et jusqu'à l'âge adulte. Mes recherches visent à mesurer, analyser et modéliser les modifications profondes de la forme du cortex cérébral qui surviennent lors du développement normal et pathologique.

2. Contributions

2.1. Quantifier le développement in utero

J'ai développé une méthode permettant de définir des correspondances entre les surfaces corticales de fœtus d'âge différent en contraignant l'alignement des premiers sillons identifiables [2]. Grâce à ces correspondances spatio-temporelles précises illustrées par les lignes comparables aux latitudes et longitudes d'une mappemonde sur la figure A, j'ai pu analyser pour la première fois l'évolution de la courbure de la surface et localiser les régions où les plis se forment (figure B). **Cette analyse a mis en évidence le fait que les plis n'apparaissent pas sous la forme de sillons mais d'objets plus petits.** Cette observation confirme l'hypothèse que les variations dans la géométrie des sillons

observables à l'âge adulte sont la conséquence de l'évolution de ces sous-parties de sillons qui vont, ou non, fusionner au cours du développement. J'ai donc conclu qu'il fallait proposer une nouvelle échelle d'observation plus fine : les '*sulcal pits*' introduits ci-dessous.

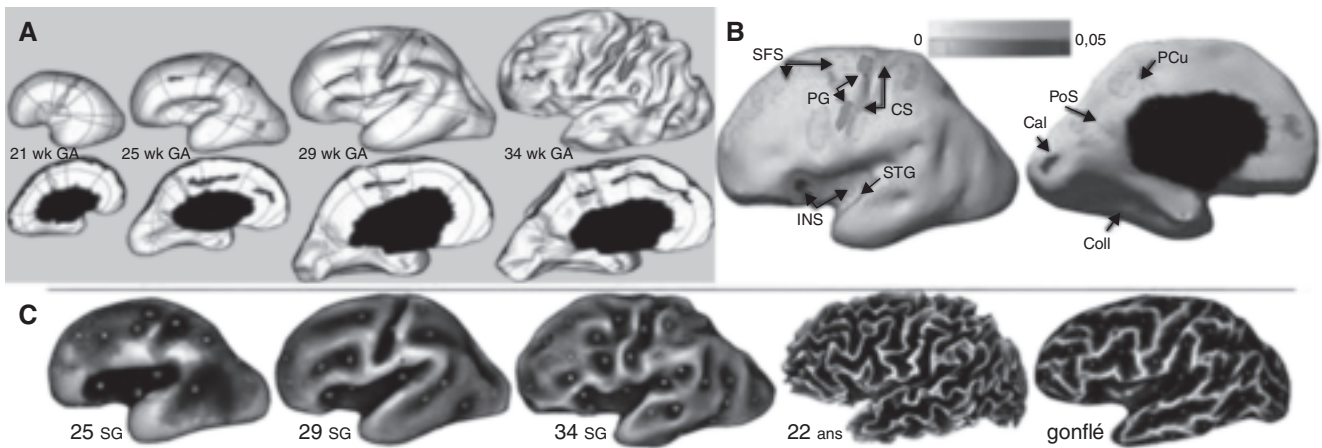
2.2. Les *sulcal pits* et leur segmentation

J'ai proposé dans [3] une méthode permettant l'extraction robuste et automatique des *sulcal pits* qui sont ainsi **définis de manière automatique pour tous les plis du cortex et à tout âge**, comme illustré sur la figure C. En étudiant les *sulcal pits*, on accède à une échelle de description plus fine puisqu'ils sont géométriquement définis comme des sous-parties des sillons. Chez les sujets adultes, on peut extraire environ 85 *sulcal pits* par hémisphère alors que la nomenclature des sillons est limitée à 62 labels anatomiques [4]. Les descripteurs géométriques calculés à l'échelle des *sulcal pits* sont donc plus précis qu'au niveau des sillons, selon la dimension spatiale et la dimension temporelle puisqu'on peut identifier l'apparition des différentes sous-parties des sillons comme illustré sur la figure C. **Cette méthode permet d'étudier la dynamique du développement cérébral normale et pathologique en quantifiant l'évolution de la forme du cortex.**

2.3. Les *sulcal pits* pour l'étude du développement normal et pathologique

Dans [5], nous avons extrait les *sulcal pits* chez 102 jeunes garçons âgés de 2 à 10 ans, répartis en trois groupes : un groupe d'enfants autistes répondant aux critères cliniques et phénotypiques stricts, un groupe d'enfants souffrant d'un trouble envahissant du développement non spécifié, et un groupe d'enfants dépourvus de troubles. Les résultats ont montré que les enfants autistes présentaient une différence majeure par rapport aux enfants des deux autres groupes, à savoir une anomalie au niveau de l'aire de Broca. Celle-ci se manifestait par une atrophie de la branche ascendante de la vallée Sylvienne de l'hémisphère gauche identifiée par une moindre profondeur du *sulcal pit* dans cette région. L'aire de Broca est spécialisée dans le langage et la communication, des fonctions altérées chez les patients atteints d'autisme.

*Correspondance :
guillaume.auzias@gmail.com



3. Conclusion

L'ensemble de ces travaux a permis d'identifier des différences entre enfants autistes et enfants dépourvus de troubles. Ces différences morphologiques font écho aux différences de diagnostics de troubles développementaux. Cette anomalie spécifique aux enfants atteints d'autisme pourrait donc constituer un biomarqueur de la pathologie qui pourrait aider à un diagnostic et à des prises en charge plus précoces, dès l'âge de deux ans.

Références

- [1] Budday S, Steinmann P, Kuhl E. Physical biology of human brain development. *Front Cell Neurosci* 2015;9:1–17.
- [2] Auzias G, De Guio F, Pepe A, et al. Model-driven parameterization of fetal cortical surfaces. in: *IEEE 12th Int Symp Biomed Imaging*, IEEE 2015:1260–63.
- [3] Auzias G, Brun L, Deruelle C, et al. Deep sulcal landmarks: Algorithmic and conceptual improvements in the definition and extraction of sulcal pits. *Neuroimage* 2015;111:12–25.
- [4] Perrot M, Rivière D, Mangin J-F. Cortical sulci recognition and spatial normalization. *Med Image Anal* 2011;15:529–50.
- [5] Brun L, Auzias G, Viellard M, et al. Localized misfolding within Broca's area as a distinctive feature of autistic disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016;1:160–68.



MMP21, un gène important pour la mise en place de l'asymétrie gauche-droite, est impliqué dans l'hétérotaxie chez l'Homme

A. Guimier^{1,2,*}

¹Laboratory of Embryology and Genetics of Congenital Malformations, INSERM U1163, Institut Imagine, 24 Boulevard du Montparnasse, 75015 Paris, France

²Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité University, Institut Imagine, 24 Boulevard du Montparnasse, 75015 Paris, France

L'hétérotaxie (d'hétéro « autre » et taxis « ordre ») correspond à un ensemble de malformations congénitales résultant d'un défaut d'établissement de l'asymétrie gauche-droite, qui a lieu très tôt lors du développement embryonnaire. Les organes peuvent être organisés de manière diamétralement inversée au schéma normal, on parle de *situs inversus*, ou aléatoire, *situs ambiguus*. L'hétérotaxie associe des anomalies viscérales thoraciques et/ou abdominales au premier rang desquelles on retrouve des malformations cardiaques complexes. Celles-ci déterminent le pronostic des patients et représentent la cause majeure de morbidité et de mortalité chez ces enfants [1,2]. **L'hétérotaxie touche 1/10 000 naissances et est responsable de 3 % des malformations cardiaques congénitales.** Tous les modes de transmission Mendéliens ont été décrits. Cependant, alors que la liste des gènes impliqués dans la mise en place de l'axe gauche/droite est longue, les bases moléculaires de la grande majorité des cas restent inconnues à ce jour.

Tous les mammifères ont normalement le cœur à gauche. Ils partagent avec les vertébrés, et même les chordés, une asymétrie d'expression de Nodal lors de la gastrulation. L'homme fut un modèle d'étude déterminant pour l'identification du rôle du cil mobile au niveau du nœud embryonnaire (NE) dans la mise en place de l'axe gauche/droite. Les cellules du centre du NE sont chacune pourvues d'un cil mobile 9+0 dont le battement synchrone génère un flux liquidien qui va permettre l'expression asymétrique de la cascade Nodal au niveau du mésenchyme latéral gauche. **Les voies de propagation tissulaire du signal restent très mal connues.**

En nous concentrant sur quelques familles avec récurrence d'hétérotaxie dans la fratrie et/ou enfant né de parents apparentés, une approche de séquençage d'exome nous a permis d'identifier des

mutations du gène *MMP21* dans ce spectre sur un mode autosomique récessif. Une large cohorte de patients a pu être étudiée grâce au concours du docteur Patrice Bouvagnet du Laboratoire de Cardiogénétique de Lyon, du Pr Bonnet et du Dr Bajolle du centre de référence « Malformations cardiaques congénitales complexes » au sein de l'Hôpital Necker à Paris. Cette cohorte de réplication a révélé que **5,9 % des cas d'hétérotaxie non syndromique sont dus à des altérations bialléliques du gène *MMP21*.** Grâce à un travail collaboratif (équipe de Cecilia W. Lo, à l'Université de Pittsburgh aux Etats-Unis) et des études chez la souris et le poisson zèbre, nous avons pu **confirmer le rôle très spécifique de *MMP21* dans l'établissement de l'asymétrie gauche-droite** au niveau du NE [3]. En effet nous avons pu montrer par des techniques d'hybridation in-situ que l'expression de *Mmp21* chez le poisson zèbre était spécifique au niveau de la région de la vésicule de Kupffer (structure transitoire équivalente au NE des mammifères) et que l'inactivation de *mmp21* par injection de morpholinos entraînait une randomisation de la boucle cardiaque chez le zebrafish (conséquence d'un défaut de latéralisation gauche/droite). De plus les souris mutées pour le gène *Mmp21* obtenues soit par mutagenèse aléatoire chimique [4], soit par mutagenèse ciblée avec la technologie CRISPR/Cas9 présentent un tableau d'hétérotaxie. *MMP21* code une protéine de la famille des métalloprotéases. Il s'agit d'une protéine très probablement sécrétée car elle présente un peptide signal dans sa région N terminale. Elle a une structure similaire à d'autres métalloprotéases avec un pro-domaine auto-inhibiteur qui est probablement clivé près du site de son activité, un domaine catalytique peptidase et quatre domaines hémapexine du côté C terminal impliqués dans la reconnaissance du substrat de cette enzyme. Les perspectives de ce travail sont importantes car **nous ne connaissons pas les cibles de *MMP21*. Répondre à cette question est un défi, scientifique et technologique,** car ce gène n'est exprimé que dans un nombre limité de cellules à un stade embryonnaire très précis. Pour cela, nous avons entrepris de générer une lignée de zebrafish dont les 2 copies du gène *Mmp21* sont invalidées par la technique CRISPR-Cas9 afin de réaliser des études protéomiques après microdissection du NE, d'étudier le

*Correspondance :
anne.guimier@inserm.fr

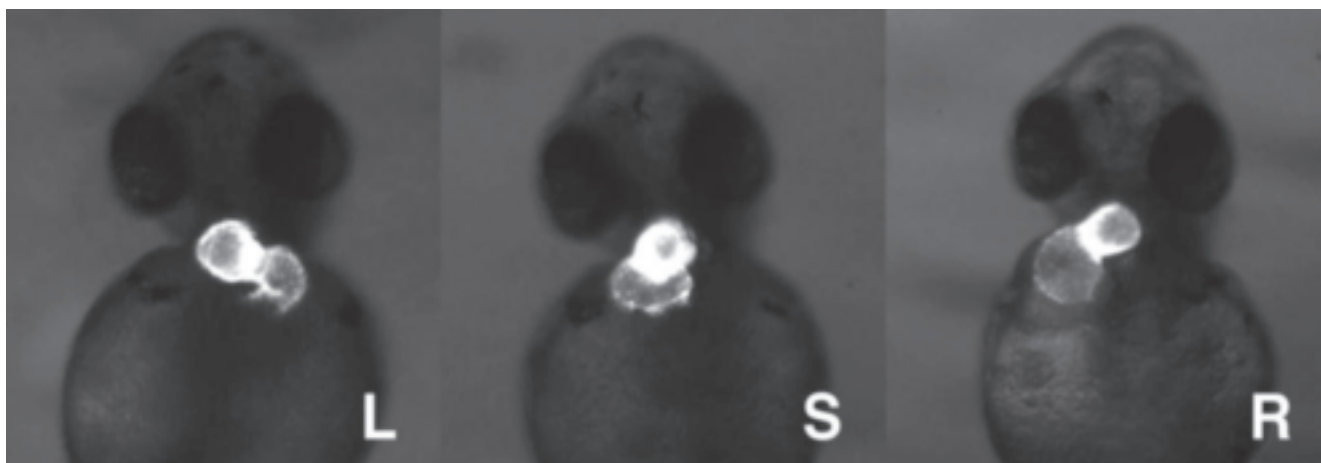


Figure 1. L'inactivation de *mmp21* par injection de morpholinos entraîne une randomisation de la boucle cardiaque chez le zebrafish correspondant à un défaut de latéralisation gauche/droite (L, left : boucle cardiaque normale, S, straight et R, right : anomalies de la boucle cardiaque, observées après inactivation de *mmp21*).

patron d'expression de morphogènes impliqués dans la cascade Nodal et de tester l'inactivation d'autres gènes candidats, dans le but d'identifier les cibles de MMP21.

Ainsi, ce travail a permis d'intégrer le gène *MMP21* au panel de gènes connus et impliqués dans les malformations cardiaques isolées ou dans un cadre plus large d'hétérotaxie afin **d'accélérer le diagnostic et d'améliorer la prise en charge des patients et le conseil génétique aux familles.**

Références

- [1] Kennedy MP. et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation* 2007;115:2814-21.
- [2] Shiraishi, I, Ichikawa, H. Human heterotaxy syndrome – from molecular genetics to clinical features, management, and prognosis –. *Circ J* 2012;76:2066-75.
- [3] Guimier, A. et al. MMP21 is mutated in human heterotaxy and is required for normal left-right asymmetry in vertebrates. *Nat Genet* 2015;47:1260-3.
- [4] Li, Y. et al. Global genetic analysis in mice unveils central role for cilia in congenital heart disease. *Nature* 2015;521:520-4.