

**JE SUIS
CHARLIE**



LE DOSSIER : Prise en charge des malformations en maternité

Le billet d'Antoine Bourrillon

La modification du microbiote intestinal a-t-elle un avenir dans la prise en charge de l'obésité ?

Bronchiolite aiguë du nourrisson : doit-on généraliser les nébulisations de sérum adrénaliné ?



3 questions sur les laits pour nourrisson



Hugues Piloquet
CHU Nantes

De quelle quantité de protéines un nourrisson a-t-il besoin ?

10 à 15g par jour de protéines entre 0 et 2 ans suffisent à couvrir les besoins de l'enfant pour assurer une bonne croissance.

Les protéines solubles ont une qualité nutritionnelle supérieure à celles des caséines. Un apport trop important de protéines au cours des premiers mois de vie pourrait favoriser une prise de poids excessive¹. A titre de repère, le lait maternel contient trois fois **moins** de protéines que le lait de vache entier

(1 à 1,2g/100ml contre 3,5g/100ml). **Le taux de protéines est le premier facteur de choix d'une formule infantile².** Certains laits pour nourrisson s'en approchent, avec seulement 1,2g de protéines pour 100ml. Des laits infantiles à plus forte teneur en protéines seront réservés à des enfants en déficit de poids dont on souhaite accélérer la croissance, par exemple en cas de retard de croissance intra-utérin. Jusqu'à 3 ans, limiter la consommation de protéines est nécessaire mais aussi l'acquisition de bonnes habitudes alimentaires.



Alexandre Lapillonne
Service de néonatalogie, Hôpital Necker

Pourquoi est-il important de prescrire une formule contenant du DHA aux enfants de 0 à 6 mois ?

Pour plusieurs raisons. Premièrement, il y en a toujours dans le lait maternel à l'état naturel afin de couvrir les besoins du nourrisson en croissance. Deuxièmement, quelques études chez le nouveau-né à terme et de nombreuses études chez le prématuré ont montré une association entre le statut ou les apports en DHA et le développement cognitif ou visuel précoce³.

Enfin, des données plus récentes montrent un rôle

potentiel du DHA sur les fonctions immunitaires et inflammatoires pendant la première année de vie⁴.



Marc Bellaïche
Service de gastro-entérologie mucoviscidose et nutrition pédiatriques, Hôpital Robert-Debré

Quels sont les troubles fonctionnels intestinaux les plus fréquemment rencontrés chez les nourrissons ?

Il y a les régurgitations, les coliques du nourrisson et la constipation. Contre les régurgitations, les recommandations européennes de l'ESPGHAN conseillent avec une forte conviction des laits pré-épaissis, avec de l'amidon ou de la farine de caroube.

Dans les méta-analyses, **ces deux types d'épaississants ont des valeurs identiques en termes d'efficacité** sur les régurgitations⁵. Egalement, certains probiotiques ont montré un effet pour aider à diminuer les régurgitations.

Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson car il convient le mieux à ses besoins spécifiques. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'un lait infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation, et de suivre l'avis du Corps Médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent également être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.

LABORATOIRES
Guigoz
DEPUIS 1908

OPTIPRO™, BREVET EXCLUSIF sur les protéines : qualité et quantité de protéines proches de celles du lait maternel⁶

Complément d'allaitement ou sevrage

Evolia® Relais



JUSQU'À 6 MOIS

En relais ou en complément de l'allaitement maternel

- Teneur ajustée en protéines⁷
- DHA⁷, source d'oméga 3
- FOS/GOS⁸
- L-reuteri⁹, probiotique spécifique naturellement présent dans le lait maternel¹⁰

Anti-régurgitations

AR



JUSQU'À 6 MOIS

Efficacité prouvée sur les régurgitations¹¹

- 2,7g d'amidon/100ml
- Hypoallergénique¹²
- L-reuteri⁹, probiotique spécifique naturellement présent dans le lait maternel¹⁰

1. Hörnell A et al. Food & Nutrition Research 2013 ; 57 : 21083. 2. Étude quantitative décembre 2014. 3. Lapillonne A et al. J Pediatr. 2013 Mar;162(3 Suppl):S37-47. 4. Lapillonne A et al. BMC Pediatr. 2014 Jul 2;14:168. 5. Horvath 2008 et al. Pediatrics 2008; 122 : e1248-77. 6. Jost R et al. Int J Food Technology. 1999. 34. 533-42. 7. Acide docosahexaénoïque. 8. Fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides. 9. sous licence Biogal AB. 10. Sinkiewicz G et al. Microb Ecol Health Dis. 2008;20:122-6. 11. Le Bihan C. Médecine et Enfance 2013 ; 33 (N°7 sup.). 12. Von Berg et al. J Allergy Clin Immunol 2013 ; 131 : 1565-73. * Conformément à la réglementation.



16^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

- Jeudi 19 mars 2015
**Gastro-entérologie
et nutrition
pédiatriques**
sous la présidence
du Pr P. Tounian
- Vendredi 20 mars 2015
**L'enfant
dans sa fratrie**
sous la présidence
du Pr C. Jousset

JEUDI 19 ET VENDREDI 20 MARS 2015

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES

POSSIBILITÉ D'INSCRIPTION
ET DE RÉGLEMENT EN LIGNE SUR:
www.jirp.info



JEUDI 19 MARS 2015

GASTROENTÉROLOGIE ET NUTRITION PÉDIATRIQUES

Sous la présidence du Pr. P. Tounian

Mises au Point Interactives : Modérateur : O. Goulet

9 h 00
-
12 h 30

- Proctologie : diagnostics à connaître, pièges à éviter
- Obésité de l'enfant : rumeurs et vérités
- Quelle est la place des intolérances alimentaires dans les troubles fonctionnels intestinaux ?
- De la flore intestinale au microbiote : quelles avancées diagnostiques et thérapeutiques en attendre chez l'enfant ?

M. Bellaïche

P. Tounian

J.-P. Chouraqui

O. Goulet

Questions flash : Modérateurs : P. Tounian, J.-P. Chouraqui

14 h 00
-
16 h 30

- Constipation de l'enfant : quels sont les traitements vraiment efficaces ?
- Y a-t-il de véritables risques à l'administration prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ?
- Pourquoi ne doit-on pas penser à un reflux chez un nourrisson qui pleure ?
- Doit-on enrichir l'alimentation des enfants petits mangeurs ?
- Quel régime diététique et quel traitement médicamenteux chez un enfant hypercholestérolémique ?
- Les préparations infantiles à base de riz doivent-elles être préférées aux hydrolysats poussés de protéines du lait de vache en cas d'allergie ?
- Allergie aux protéines du lait de vache : peut-on tester l'acquisition de la tolérance dès 6 mois ?
- Y a-t-il encore une place pour le *patch test* dans le diagnostic de l'allergie aux protéines du lait de vache du nourrisson ?
- Quelles sont les nouvelles recommandations pour le traitement des infections à *Helicobacter pylori* ?
- Que faire devant des rectorragies chez un nourrisson allaité au sein et sans aucune autre symptomatologie par ailleurs ?
- L'impédancemétrie œsophagienne doit-elle supplanter la pH-métrie dans le diagnostic du reflux gastro-œsophagien ?
- A-t-on enfin réussi à démontrer que l'excès de protéines était délétère ?

O. Mouterde

O. Mouterde

M. Bellaïche

B. Dubern

J.-P. Chouraqui

J.-P. Chouraqui

E. Bidat

E. Bidat

J. Viala

J. Viala

J. Viala

P. Tounian

Questions aux experts : C. Jusselme

17 h 00
-
17 h 45

Tous les experts présents sont réunis autour du président et répondent à chaud aux questions de la salle

Les messages clés en néphrologie pédiatrique : T. Ulinski

17 h 45
-
18 h 45

- Dilatation des voies urinaires et reflux vésico-urétéral : explorations et conséquences
- Hématurie et protéinurie à la bandelette : prise en charge par le pédiatre
- Purpura rhumatoïde : l'atteinte rénale
- Syndrome hémolytique et urémique : prévention et dépistage
- Rein unique : les écueils à connaître
- Fuites urinaires et énurésie nocturne : explorations et traitements

VENDREDI 20 MARS 2015
L'ENFANT DANS SA FRATRIE

Sous la présidence du Pr. C. Jusselme

Mises au Point Interactives : Modérateur : A. Spire

9 h 00
-
12 h 30

- L'enfant différent dans sa fratrie: le vilain petit canard
- Développement du langage et fratrie
- Procréation médicalement assistée et fratrie
- Nouvelles structures familiales: quels repères pour les fratries ?

O. Revol
A. Bentolila
G. Delaisi de Parseval
C. Jusselme, A. Spire

Questions flash : Modérateur : O.Revol

14 h 00
-
17 h 00

- Réduction embryonnaire et deuil périnatal: comment prévenir les conséquences ?
- Relations gémellaires: semblables ou identiques ?
- Rivalité et jalousie fraternelles: normal ou pathologique ?
- Adoptions: quelles spécificités pour les liens fraternels ?
- Fratrie d'un enfant atteint de handicap: comment bien faire ?
- L'adolescente anorexique: quelles conséquences pour la fratrie ?
- Vivre sans fratrie: est-ce grave docteur ?
- Place dans la fratrie: comment prévenir les difficultés ?
- Furonculose récidivante: faut-il éradiquer le portage chez les frères et sœurs ?
- Faut-il prendre des précautions pour vacciner la fratrie d'un enfant immunodéprimé ?
- Que faire avec la fratrie d'un enfant infecté par le VIH ?
- Comment gérer les sorties de maternité en cas de grossesse multiple ?

C. Jusselme
J.-L. Douillard
J.-L. Douillard
G. Delaisi de Parseval
O. Revol
O. Revol
C. Jusselme
C. Jusselme
V. Hentgen
V. Hentgen
V. Hentgen
L. Caeymaex

Questions aux experts : C. Jusselme

17 h 00
-
17 h 45

**Tous les experts présents sont réunis autour du président
et répondent à chaud aux questions de la salle**

N° d'agrément à la Formation Continue : 11752251475 – DPC en cours

Coordination scientifique : B. Delaisi – P. Tounian

Un site dédié aux 16^{es} JIRP



Pour nous retrouver, vous pouvez :

- soit rentrer l'adresse suivante dans votre navigateur : www.jirp.info
- soit utiliser, à partir de votre smartphone, le flashcode* imprimé sur la couverture de ce programme et ci-contre.

* Pour utiliser le flashcode, il vous faut télécharger une application flashcode sur votre smartphone, puis tout simplement photographier notre flashcode. L'accès au site est immédiat.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr P. Bégué, Pr A. Bensman,
Pr A. Bourrillon, Pr A. Casasoprana,
Pr B. Chevallier, Pr L. de Parscau,
Pr C. Dupont, Pr J.P. Farriaux,
Pr E.N. Garabédian, Pr J. Ghisolfi,
Pr J.P. Girardet, Pr A. Grimfeld,
Pr C. Griscelli, Pr P.H. Jarreau,
Pr C. Jousselme, Pr G. Leverger,
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert,
Pr J.C. Rolland, Pr D. Turck,
Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

COMITÉ DE LECTURE

Pr D. Bonnet, Dr A. Brami Forte,
Dr S. Bursaux-Gonnard, Pr F. Denoyelle,
Pr G. Deschênes, Dr O. Fresco,
Dr M. Guy, Dr P. Hautefort, Pr P.H. Jarreau
Dr P. Mary, Dr N. Parez,
Dr O. Philippe, Dr M. Rybojad

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi,
Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimeries de Champagne
Z.I. Les Franchises
Rue de l'Étoile – 52200 Langres
Commission paritaire : 0117 T 81118
ISSN : 1266-3697
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2015



Cahier 1/ #190
Janvier 2015

LE BILLET DU MOIS

7 La rencontre
A. Bourrillon

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

8 En pratique, on retiendra

9 Éditorial : La vigilance clinique autour du nouveau-né en maternité reste tout aussi précieuse aujourd'hui qu'avant l'avènement de l'échographie anténatale
G. Audry

11 Découverte d'une malformation anorectale en salle de travail : et la suite ?
C. Crétolle, S. Sarnacki

17 Hypospade : bénin ou compliqué ?
C. Bouvattier

21 Anomalies du développement sexuel : les erreurs à ne pas faire à la maternité
F. Frade, M. Peycelon, M. Houang, C. Hyon, J.-P. Siffroi, G. Audry

REVUES GÉNÉRALES

25 La modification du microbiote intestinal a-t-elle un avenir dans la prise en charge de l'obésité ?
J. Lemale

29 Bronchiolite aiguë du nourrisson : doit-on généraliser les nébulisations de sérum adrénaliné ?
J.-C. Mercier, J. Chahine, M. Desmarest, F. Cherfioui, J. Le Gal, L. Titomanlio

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

34 Dyschésie du nourrisson : prévalence et évolution

Impact d'une infection congénitale à HHV-6 sur le développement neurologique du nourrisson
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 35.
Image de couverture :
© Carolina K. Smith MD/shutterstock.com.

LE BILLET DU MOIS



→ A. BOURRILLON
Service de Pédiatrie générale,
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

La rencontre

« La rencontre n'est pas le soin mais elle en constitue le point de départ. » C'est une clinique de l'imprévisible qui se joue aux frontières du réel dès lors que l'on accepte de s'y risquer. C'est pour nous une façon de connaître l'enfant... et pour lui une façon de se "découvrir". »

Ces phrases sont extraites de l'excellent livre de Philippe Duverger*, *La petite voiture rouge au fond de mon tiroir*, dont le contenu est si riche "d'histoires d'enfants" nées des rencontres de l'auteur avec quelques-uns de ceux-ci... De nos rencontres aussi avec eux.

Bienheureuses expériences de médecins des enfants... que de recevoir ces histoires qui se racontent et (dé)livrent leurs secrets face à la bienveillance (un regard), l'écoute (des silences), un geste de tendresse et de compréhension. La rencontre est bien souvent la porte ouverte aux confidences apaisant des inquiétudes alors souvent déjà guéries.

Elle peut être l'espace rendu à la lumière qui permet au jeune arbre entravé dans sa croissance de s'épanouir. Elle est le guide qui vient à la rencontre des enfants égarés.

La découverte aussi "d'un peu de soi que l'on reçoit" avec la surprise émerveillée de la reconnaissance des secrets oubliés de son enfance.

La rencontre pourrait aussi s'interroger à propos d'elle-même... et de la compréhension et de son incompréhensible. Peut-on se comprendre sans se rencontrer... ou se reconnaître? Peut-on se rencontrer sans se comprendre?

Philippe Duverger* admet que la rencontre telle qu'il l'entend ne consiste pas en une contagion purement affective, une résonance émotionnelle, un partage d'intimité nés de la seule sympathie qui conduit à se mettre à la place de l'autre. Le pédopsychiatre... nous rappelle, comme le philosophe, à garder la conscience de notre propre identité en maintenant la limite et la nécessaire distance éthique qui permet à l'autre de se constituer un Moi à la fois semblable et étranger... Mais ils nous laissent la liberté de consentir à nous laisser capter dans l'éphémère de l'instant par la "*petite seconde d'éternité*" (Jacques Prévert) qui nous conduit à l'éblouissement de rencontres fulgurantes et captives.

Qu'elles sont belles ces histoires de rencontres que tous les médecins des enfants, et que tous les parents devraient garder dans une boîte à secrets "entrouverte" après les avoir accueillies avec respect, et conservées avec vigilance... avant de les transmettre. Puissent-elles nous animer dans l'inquiétude de nos soins!

Il existe, parmi les fêtes hivernales, des courses pédestres dites du "bout de l'an", beau symbole que celui qui réunit "la fin et le commencement". Un engagement riche de promesses pour les temps à tenir, les espaces à respecter, les regards à maintenir vers l'avant et des futurs incertains.

Souhaits de bonheur nés de ces rencontres parfois aussi insaisissables que les envols des oiseaux qui nous étreignent d'une bienheureuse reconnaissance.

* Pr Philippe Duverger, *La petite voiture rouge au fond de mon tiroir et autres rencontres extraordinaires*, Édition Anne Carrière.

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Découverte d'une malformation anorectale en salle de travail : et la suite ?

- ↳ Malformations rares "fréquentes", les MAR sont associées dans 60 % des cas à d'autres malformations, parfois au-delà de la sphère périnéale.
- ↳ Le diagnostic anténatal des formes isolées est rarement fait, et l'examen de la marge anale doit faire partie de l'examen systématique de tout nouveau-né.
- ↳ Toute malformation anorectale ou suspicion doit être adressée à un chirurgien pédiatre dans un centre expert, en urgence en l'absence d'orifice chez le garçon ou devant un seul orifice chez la fille.
- ↳ Le traitement n'est pas chirurgical dans tous les cas, notamment certaines formes avec fistule périnéale cliniquement bien tolérées. Il est bien codifié dans les autres formes : proctoplastie ou anorectoplastie sagittale postérieure selon le niveau de la fistule.
- ↳ Le pronostic fonctionnel est fonction de l'anatomie initiale de la malformation, des malformations associées, de la qualité de la chirurgie mais aussi de la prise en charge postopératoire péri-médicale qui est essentielle.

Hypospade : bénin ou compliqué ?

- ↳ Tout hypospade doit être exploré, dès lors qu'il est sévère (postérieur) et/ou associé à une cryptorchidie, une verge courte, des anomalies scrotales, qu'il est familial ou associé à des anomalies rénales, cardiaques ou squelettiques.
- ↳ Les dosages hormonaux (T, FSH, LH, AMH) doivent être pratiqués avant 36 heures de vie ou entre J12 et J60.
- ↳ En cas de doute, programmer une consultation avec un endocrinologue pédiatre à 1 ou 2 mois de vie.

Anomalies du développement sexuel : les erreurs à ne pas faire à la maternité

- ↳ Ignorer une anomalie génitale pouvant correspondre à une DSD.
- ↳ Retarder la réalisation des explorations biologiques après la naissance.
- ↳ Ignorer une hyperplasie congénitale des surrénales : risque vital.
- ↳ Déclarer une naissance et donner un prénom avant la confirmation du sexe.
- ↳ Réaliser une circoncision précoce : manque de tissu pour une reconstruction.
- ↳ Promettre la stricte normalité des OGE après reconstruction chirurgicale.

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

Éditorial

La vigilance clinique autour du nouveau-né en maternité reste tout aussi précieuse aujourd'hui qu'avant l'avènement de l'échographie anténatale



→ G. AUDRY

Chef de service de Chirurgie viscérale pédiatrique, Hôpital Trousseau, PARIS.

La prise en charge des malformations fœtales a été bouleversée par l'apparition de l'échographie anténatale au début des années 1980. Un grand nombre de malformations sont aujourd'hui diagnostiquées avant la naissance, permettant d'établir la prise en charge du nouveau-né, soit en organisant sa naissance dans une maternité de niveau 3, soit plus souvent en programmant les explorations à effectuer dans les premières semaines. Toutefois, un grand nombre de cas, y compris des malformations considérées comme sévères, échappe encore à l'échographie anténatale et ne se manifeste qu'après la naissance. Les trois articles qui constituent ce dossier de *Réalités Pédiatriques* en sont l'illustration, mais il en est d'autres exemples. Ces anomalies peuvent se révéler par des troubles digestifs, respiratoires, urinaires, ou encore par une anomalie morphologique – en particulier des organes génitaux ou de la paroi abdominale – décelée par l'examen systématique du nouveau-né en salle de naissance.

Il faut rester vigilant pour déceler des malformations digestives hautes, devant des troubles alimentaires traduisant une stase gastrique et qui ne doivent pas être trop vite attribués à un reflux gastro-œsophagien marqué. Ainsi, une sténose duodénale (essentiellement par diaphragme duodéal incomplet), comme des brides intestinales ou une hernie interne, peuvent échapper à l'échographie anténatale, contrairement aux atrésies (obstacles complets) du duodénum ou de l'intestin grêle. Il ne faut pas s'étonner que le volvulus total du grêle, redoutable car menaçant d'ischémie l'ensemble du territoire mésentérique, n'apparaisse qu'après quelques jours chez un enfant jusque-là parfaitement sain ; en effet, l'anomalie de rotation de la racine du mésentère échappe logiquement aux échographies anténatales.

>>> **Les occlusions intestinales basses**, incomplètes donc d'allure "fonctionnelle", correspondent à plusieurs malformations qui échappent habituellement au diagnostic anténatal. C'est le cas de la maladie de Hirschsprung et de la plupart des malformations anorectales, hormis les formes les plus hautes qui peuvent être à l'origine de dilatations digestive, génitale ou urinaire, comme dans les cloaques chez la fille et les fistules recto-urinaires larges chez le garçon. À l'inverse, les péritonites méconiales et la plupart des iléus sur mucoviscidose auront donné des anomalies échographiques anténatales.

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

>>> **L'atrésie de l'œsophage** reste une découverte néonatale dans plus de 4 cas sur 5. Cela s'explique par le fait que le point d'appel de son diagnostic est l'association d'un hydramnios associé à un petit estomac ; or, dans bon nombre de cas, la présence d'une large fistule œsotrachéale qui permet la persistance de la déglutition ne donne pas lieu à ces signes d'alerte.

>>> **Les malformations thoraciques**, diaphragmatiques ou pulmonaires, sont le plus souvent diagnostiquées en anténatal. Seules les formes les moins sévères peuvent échapper au dépistage anténatal. Ainsi, seules les "meilleures formes" des hernies diaphragmatiques, cas sans hypoplasie pulmonaire ou aplasie diaphragmatique majeure, peuvent échapper au diagnostic anténatal. De même, **les malformations pulmonaires**, susceptibles de donner des troubles cliniques en période néonatale immédiate, sont le plus souvent diagnostiquées par l'échographie anténatale : malformation adénomatoïde kystique pulmonaire, séquestration pulmonaire, emphysème lobaire géant et kyste bronchogénique. Mais il faut se méfier de l'exception !

>>> Si **les malformations majeures de la paroi abdominale antérieure**, c'est-à-dire laparoschisis et large omphalocèle, n'échappent pas à l'échographie anténatale, il faut savoir déceler, par l'examen clinique du cordon, une anomalie limitée au niveau de l'ombilic telle qu'une hernie dans le cordon ou une omphalocèle minime ayant échappé au diagnostic anténatal.

>>> Pour **les malformations urinaires** : les anomalies du haut appareil urinaire sont très régulièrement décelées par l'échographie anténatale ; force est de souligner que la plupart des pyélectasies, du moins minimales ou modérées, resteront non pathogènes dans la plupart des cas. Les valves de l'urètre postérieur, réellement obstructives, sont décelées sur une dilatation du haut appareil urinaire associée à une vessie à paroi épaisse se vidant mal. Toutefois, on connaît des cas de dysurie avec globe vésical venant révéler des valves peu serrées chez un nouveau-né mâle. L'exstrophie vésicale – malformation exceptionnelle mais redoutable sur le plan fonctionnel, génital et urinaire – peut échapper à l'échographie anténatale car une vessie ouverte peut donner le change avec une vessie vide malgré l'écart des noyaux osseux pubiens.

>>> **Les anomalies des organes génitaux externes** sont abordées dans deux articles de ce dossier. Force est de constater que la plupart des hypospadias, hormis les formes les plus sévères, échappent aujourd'hui à l'échographie anténatale. Les hypospadias doivent être reconnus par le pédiatre qui saura distinguer les formes antérieures les plus habituelles des formes postérieures qui, elles, nécessitent un bilan très précoce.

Cette longue énumération montre bien que la vigilance clinique des pédiatres, sages-femmes et infirmières de maternité reste de mise aujourd'hui, tout autant qu'avant le développement de l'échographie anténatale.

LE DOSSIER

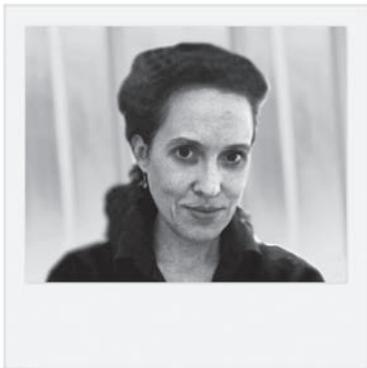
Prise en charge des malformations en maternité

Découverte d'une malformation anorectale en salle de travail : et la suite ?

RÉSUMÉ : Les malformations anorectales (MAR) concernent toute anomalie de mise en place de la filière anorectale. Leur prévalence est de 1/3 000, et 300 nouveaux cas naissent par an en France. Elles représentent un large spectre malformatif au pronostic fonctionnel hétérogène, associées dans 60 % des cas à d'autres malformations. Près de 30 % des cas sont des syndromes bien étiquetés.

Si les MAR isolées sont rarement détectées en prénatal, le diagnostic est parfois suspecté dans les formes associées. L'examen de la marge anale doit donc être systématique chez tous les nouveau-nés, *a fortiori* s'il y a d'autres malformations connues. Toute suspicion doit être orientée vers un centre expert pour assurer une prise en charge précoce et complète. La chirurgie est fonction de l'anatomie de la MAR, elle n'est pas systématique, peut être faite d'emblée ou différée.

La prise en charge pluridisciplinaire postopératoire tient une place importante pour tenter d'obtenir chez ces patients, sinon une continence, au moins une propreté socialement acceptable.



→ C. CRÉTOLLE¹, S. SARNACKI²

¹ Centre de référence pour les Malformations anorectales et pelviennes rares (MAREP), Service de Chirurgie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Descartes, PARIS.
² Coordonnatrice, Centre de référence pour les Malformations anorectales et pelviennes rares (MAREP), Service de Chirurgie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris Descartes, PARIS.

Les malformations anorectales (MAR) concernent toute anomalie de mise en place de la partie terminale de la filière digestive. Ce sont des pathologies rares, leur prévalence est de 1 cas sur 3 000 naissances, mais ce sont les plus fréquentes des malformations intéressant la sphère périnéale [1]. Il naît en moyenne 300 nouveaux cas par an en France.

Ces malformations surviennent précocement au cours du développement embryonnaire et couvrent un large spectre malformatif qui intéresse aussi, dans plus de la moitié des cas, d'autres structures [2-4] : appareils urinaire et génital, vertèbres notamment sacrum, cône terminal de la moelle, œsophage, trachée... Toutes les formes de malformations anales existent, depuis le simple anus antéposé à l'absence total d'anūs dont la sévérité de l'atteinte est

fonction du stade de développement auquel la malformation s'est produite. Dans la forme extrême du garçon, il y a une fistule entre les filières digestive terminale et les voies urinaires (*fig. 1*). L'équivalent chez la fille est la persistance du cloaque avec un canal commun qui s'abouche au périnée par un seul orifice unique et qui fait communiquer les ébauches urétrale, vaginale et le rectum (*fig. 2*).

Diagnostic

Le diagnostic de MAR, dans sa forme isolée, est exceptionnellement fait pendant la grossesse. Il peut être suspecté s'il existe d'autres malformations associées, pouvant alors rentrer dans un contexte syndromique (association VACTERL par exemple), ou être évoqué devant une distension digestive fœtale et/ou une image

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

d'entérolithiase, voire devant une autre anomalie du pôle caudal: un hydro-colpos qui peut être révélateur d'un

cloaque, des anomalies du sacrum, des malformations urogénitales, pariétales antérieures et/ou médullaires [5].

À la naissance, l'examen de la marge anale doit être systématique pour tout nouveau-né:

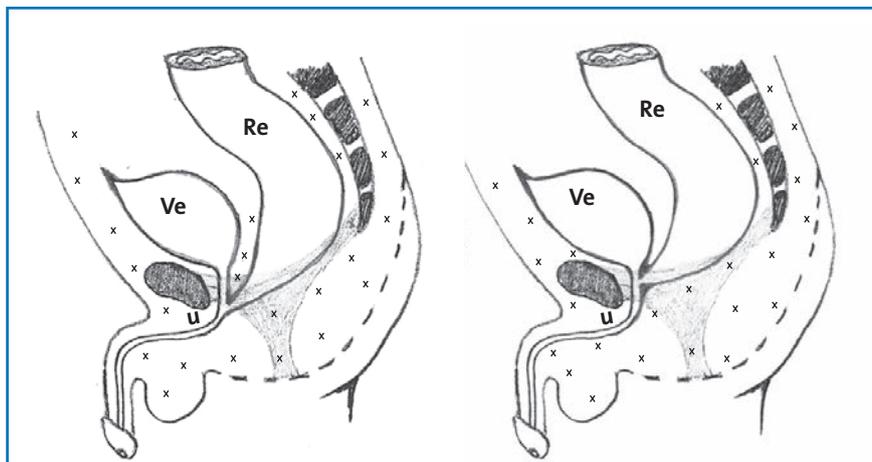


FIG. 1 : MAR haute du garçon. À gauche, fistule rectobulbair. À droite, fistule rectoprostatique. Le complexe musculaire sphinctérien est présent (en gris), d'autant mieux développé que la fistule est basse.

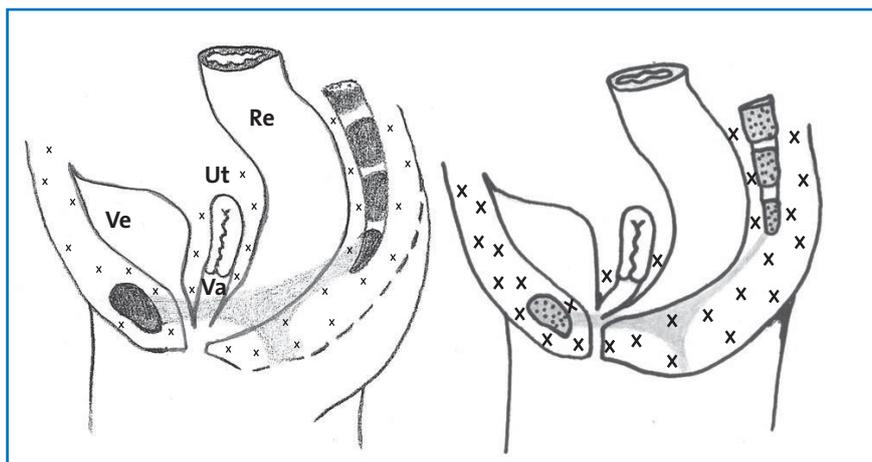


FIG. 2 : MAR haute de la fille: cloaque. À gauche, le canal est court, le sacrum et le complexe musculaire sphinctérien sont bien développés. À droite, le canal commun est long, le sacrum est incomplet, le complexe musculaire est hypoplasique.

>>> Chez la fille, on vérifiera la présence de trois orifices au périnée pour ne pas méconnaître une malformation cloacale (fig. 2). Dans cette situation, sur le seul aspect de la vulve et du sillon interfessier, on peut faire la différence entre les formes avec un canal commun court (inférieur à 3 cm) – de bon pronostic – de celles avec un canal commun long (supérieur à 3 cm) – de moins bon pronostic – où les fessiers sont peu développés voire absents, fréquemment associées à des malformations sacrées et médullaires. Il peut être difficile d'identifier une fistule périnéale si l'orifice fistuleux est petit et situé à la partie toute postérieure de la fourchette vulvaire (fig. 3). Inversement, on peut méconnaître la MAR si l'orifice fistu-

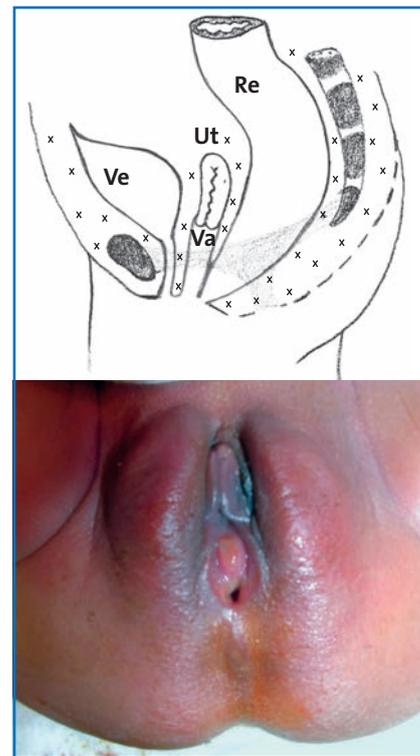


FIG. 3 : Fistule rectovestibulaire (MAR basse). La partie basse du rectum et la face postérieure du vagin sont étroitement accolées. Le complexe musculaire sphinctérien strié est bien développé.

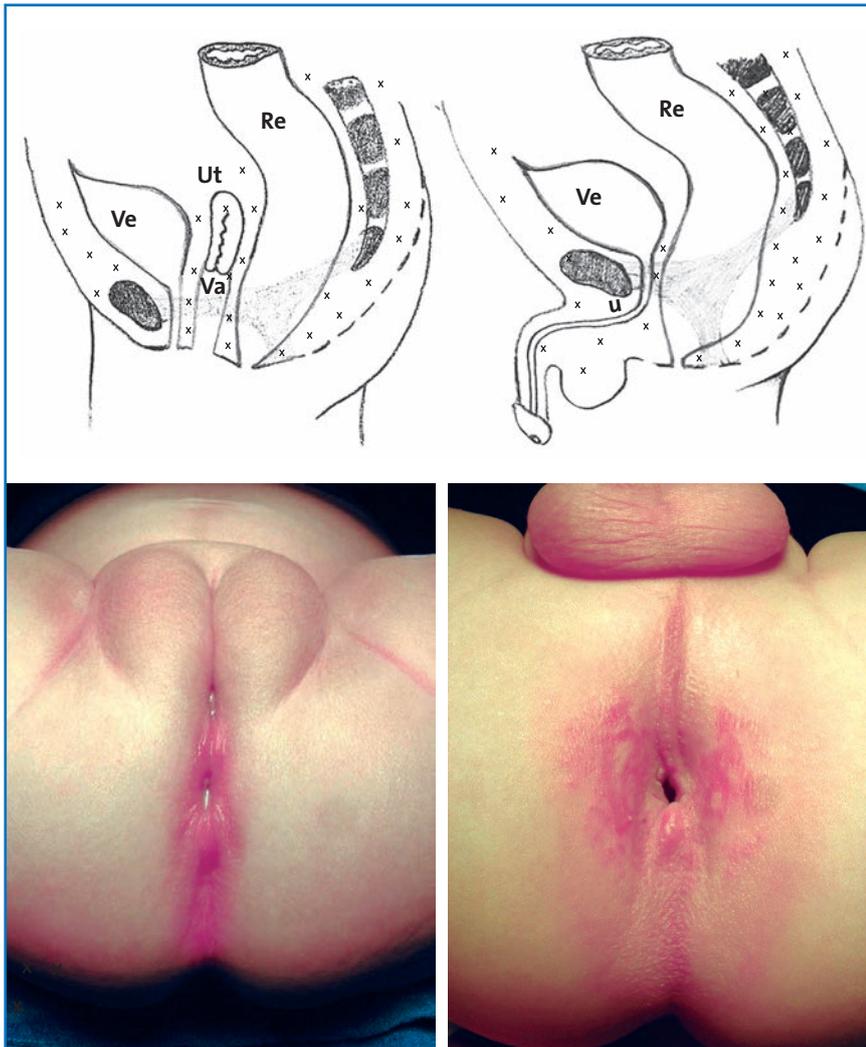


Fig. 4 : Fistule périnéale antérieure (MAR basse). À gauche, fille. À droite, garçon. L'orifice s'ouvre au périnée en avant de la partie basse du complexe musculaire sphinctérien strié (en gris). Ce dernier est normalement développé.

leux périnéal se présente comme un anus antéposé car il peut être qualifié, à tort, d'anus normal à l'examen initial (**fig. 4**). Le diagnostic est souvent retardé dans ces formes mineures, révélées par une rétention de selles chroniques qui s'installe en général après le sevrage de l'allaitement maternel. L'absence de plis radiés circonférentiels bien formés, l'existence d'un sillon muqueux malformatif inter-anovulvaire et la situation antérieure de l'anus doivent faire évoquer ce diagnostic (l'orifice anal se situe normalement à l'aplomb

d'une ligne virtuelle tracée entre les deux tubérosités ischiatiques).

>>> Chez le garçon, les formes basses se présentent comme une fistule périnéale plus ou moins antéposée (**fig. 4**); mais dans la majorité des cas il n'existe pas de fistule périnéale cutanée, et le cul-de-sac rectal communique avec la filière urinaire, le plus souvent au niveau de l'urètre prostatique (**fig. 1**). La constatation d'une méconiurie signe cette forme de MAR, mais elle n'est pas toujours observée quand la fistule n'est pas perméable.

L'annonce diagnostique est toujours un choc pour les parents. Une fois le diagnostic posé, la priorité est d'évaluer si le transfert du nouveau-né en milieu chirurgical est urgent, pour réaliser une dérivation digestive ou une dilatation de la fistule. Tout nouveau-né suspect de MAR doit être orienté vers un centre expert pour assurer une prise en charge précoce et adaptée, qui va influencer sur l'avenir fonctionnel de l'appareil sphinctérien. Si le transit est possible par un orifice fistuleux assez large, il est possible de différer de quelques jours le transfert de l'enfant au chirurgien pédiatre, après avoir toutefois pris son avis par téléphone (**fig. 5 et 6**). Dans tous les cas, il faut encourager l'allaitement maternel car il active le transit.

Les premiers examens complémentaires visent à préciser le type de la MAR, haute ou basse, le niveau de la fistule et à identifier les malformations associées qui vont orienter la suite de la prise en charge initiale et le pronostic. En complément de l'examen clinique, le niveau du cul-de-sac rectal peut être évalué sur un cliché sans préparation de profil, dit invertogramme, réalisé tête en bas ou en décubitus ventral avec un billot sous l'abdomen : on situe le niveau de l'air par rapport à une ligne virtuelle pubo-coccygienne, mais avec souvent des imprécisions. L'échographie des structures molles périnéales peut atteindre une sensibilité de 86 % dans des mains entraînées [6].

La forme anatomique de la MAR est bien sûr un élément essentiel du pronostic de contrôle de l'élimination fécale. On admet que plus le cul-de-sac rectal est haut situé, plus les structures musculaires et sphinctériennes, et potentiellement leur innervation, sont altérées.

Le pronostic fonctionnel et parfois vital peut également être altéré en fonction des malformations associées présentes dans 60 à 75 % des cas, avec : 40 % d'atteintes urogénitales (hypo-

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

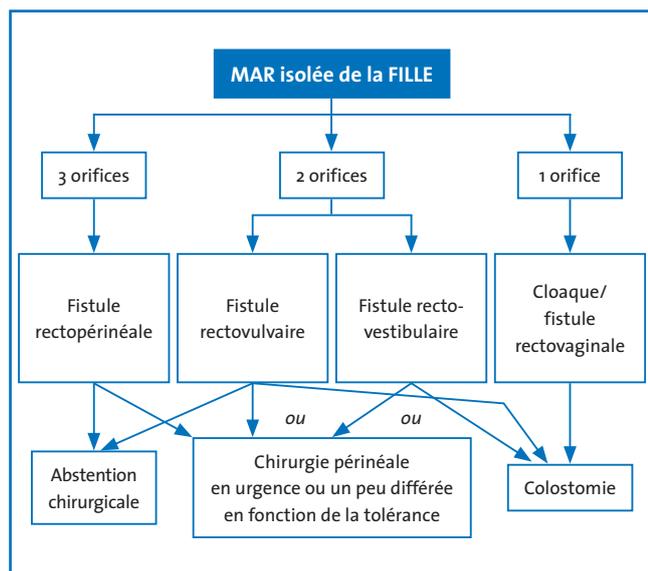


FIG. 5 : Algorithme de prise en charge chirurgicale des MAR à la naissance chez la fille.

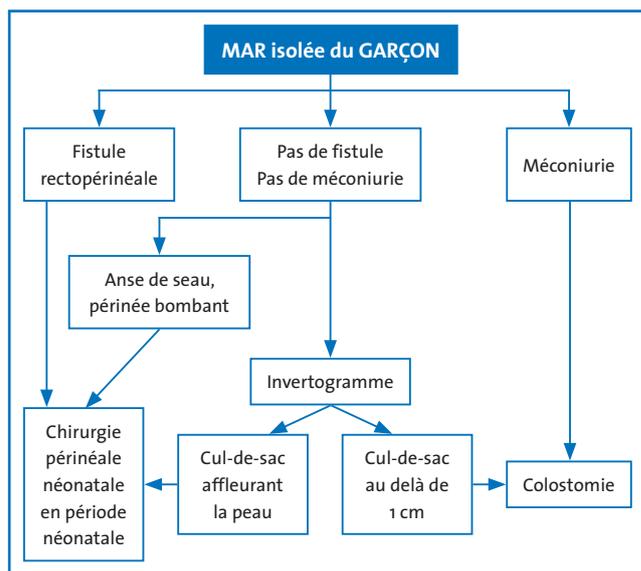


FIG. 6 : Algorithme de prise en charge chirurgicale des MAR à la naissance chez le garçon.

Autosomique dominant	Autosomique récessif	RLX-DLX
<ul style="list-style-type: none"> ● Currarino (HLXB9) ● Pallister-Hall (GLI3) ● Townes-Brocks (SALL1) ● Okihira (SALL4) ● Ulnar-mammary (TBX3) ● Rieger (PITX2) ● Hirschsprung (RET) ● Kabuki ● G-Opitz (MID1) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Johanson-Blizzard (UBR1) ● Côtes courtes-polydactylie (Type III de Verma-Naumoff) ● Baller-Gerold (RECQL4) ● Certaines ciliopathies ● Fraser (FRAS1, FREM2) 	<ul style="list-style-type: none"> ● G-Opitz (MID1) ● Lowe (OCRL) ● Hétérotaxie (ZIC3) ● FG ● Syndrome de Renpenning (PQB1) ● MIDAS (HCCS) ● Christian Sutherland-Haan ● STAR (FAM58A)

TABLEAU I : Les principales formes de MAR syndromiques d'origine moléculaire (et les gènes impliqués). RLX : récessif lié à l'X. DLX : dominant lié à l'X.

Trisomie 21 Trisomie 13, del13q, r13 Trisomie 18 Cat-eye (tétrasomie 22q11) Pallister-Killian (tétrasomie 12p) DiGeorge (del22q11.2) Disomie uniparentale maternelle du chromosome 16 ...
--

TABLEAU II : Les principales formes de MAR syndromiques d'origine chromosomique.

spade, agénésie rénale, rein pelvien, utérus bicorne...), 43 % d'atteintes musculo-squelettiques, en particulier du sacrum, 20 à 30 % d'atteintes cardiaques (tétralogie de Fallot, communication interventriculaire...), 18 % d'autres atteintes digestives (atrésie de l'œsophage...), 10 % d'atteintes craniofaciales et 20 % d'anomalies du système nerveux central (cône terminal de la moelle...) [7]. Ces formes de MAR "associées" correspondent à un syndrome clairement défini dans 30 % des cas. On parle, dans ces cas particuliers, de MAR syndromiques.

On peut citer les associations malformatives de type VACTERL (vertebral,

anal, cardiac, tracheoesophageal fistula, renal, limb), ou les séquences malformatives de régression caudale avec moelle tronquée, de sirénomélie, de Klippel-Feil ou OEIS (omphalocèle, exstrophie vésicale, imperforation anale et anomalies du sacrum). De nombreux syndromes polymalformatifs comportant une MAR ont été identifiés, en rapport avec des anomalies moléculaires de transmission autosomique dominante ou récessive dans certains cas (tableau I). Certaines MAR sont associées à des anomalies chromosomiques, les plus fréquentes étant la trisomie 21 et les anomalies du chromosome 22 : syndrome *cat-eye* (tétrasomie 22q11) et le syndrome de DiGeorge (del22q11.2) (tableau II).

Une mention particulière doit être faite pour le syndrome de Currarino, décrit en 1981 comme une triade, avec historiquement trois signes majeurs :
 – une agénésie partielle du sacrum dans 92 % des cas, typiquement en cimeterre dans 70 % des cas (fig. 7);
 – une malformation de l'intestin terminal dans 100 % des cas, le plus souvent une sténose anorectale dans 88 % des cas;
 – une tumeur présacrée dans 88 % des cas [8, 9] (ménéngocèle et/ou à un tératome ou plus rarement à un kyste neurentérique). Il est associé dans 70 % des cas à un dysraphisme spinal occulte (moelle attachée basse, lipome du filum, syrinx terminale) et à des ano-



Fig. 7. Aspect du sacrum en cimeterre typique du syndrome de Currarino sur une radiographie de bassin de face. (N.B. : il est préférable de faire une radiographie de sacrum face et profil).

malies génitales chez les filles (duplications müllériennes). Il existe dans près de la moitié des cas une communication entre la masse présacrée et les méninges, exposant ces patients à un risque de méningite spontanée, ou favorisée par les sondages rectaux imposés par la tendance à une constipation sévère. Il s'agit à l'évidence d'une séquence malformative, et finalement un sacrum normal ne permet pas d'éliminer formellement ce syndrome puisqu'il a été retrouvé dans environ 5 % des cas de Currarino avérés sur le plan moléculaire. Une mutation du gène *MNX1* à transmission autosomique dominante est retrouvée dans 50 % des cas et, parmi eux, plus de 80 % de formes familiales. L'expressivité est variable et la pénétrance incomplète, y compris dans une même famille, ce qui rend le conseil génétique difficile.

Thérapeutique

Le traitement chirurgical des MAR est aujourd'hui bien codifié, et varie selon les formes anatomiques :

>>> Dans les formes basses, une réparation chirurgicale en un temps est réalisée, le plus souvent sans nécessité d'avoir recours à une colostomie. Il peut s'agir d'une proctoplastie de type ano-plastie en Y-V, ou plus simplement d'une *cutback*. S'il s'agit d'un anus antéposé, la chirurgie n'est pas toujours indiquée

d'emblée car certains de ces patients conservent un transit normal et ne nécessitent pas de correction chirurgicale, ce d'autant que la distance inter-anovulvaire s'allonge avec la croissance et que l'aspect inesthétique s'estompe au fil du temps. La dilatation de l'orifice fistuleux (anal) dans les premiers jours de vie permet également de retarder la chirurgie lorsque l'enfant est prématuré ou doit subir d'autres interventions chirurgicales, en particulier cardiaques. Dans ce dernier cas, si le transit n'est pas parfait, il faut savoir réaliser une colostomie qui mettra l'enfant en situation confortable, le temps de régler les autres problèmes médico-chirurgicaux. Ces enfants requièrent néanmoins un suivi rapproché et prolongé en raison d'une tendance à la rétention de selles pendant toute l'enfance, voire au-delà, pouvant conduire paradoxalement à un mauvais contrôle du sphincter anal [10].

>>> Dans les autres formes (intermédiaires ou hautes), une colostomie première est réalisée pour permettre à l'enfant de se développer avant d'effectuer la réparation chirurgicale qui a lieu vers l'âge de 3 ou 4 mois (idéalement 5-6 kg de poids). La technique la plus utilisée aujourd'hui est l'anorectoplastie sagittale postérieure décrite en 1982 par Peña et de Vries, ou PSARP en anglais (*posterior sagittal anorectoplasty*), qui réalise une voie d'abord postérieure dans le sillon interfessier permettant de lier la fistule et d'abaisser le cul-de-sac rectal en créant un néoanus sans délabrement de la région [11]. Quelle que soit la technique de réparation, la colostomie est fermée 2 à 3 mois plus tard, avec un protocole de dilatations anales journalières sur plusieurs mois pour certaines équipes qui suivent le protocole de A. Peña précisément.

>>> Outre ces deux situations classiques, il existe des formes plus complexes nécessitant le recours à une chirurgie complémentaire sur le canal médullaire, par exemple dans le syndrome de

Currarino, ou sur l'appareil urogénital, en particulier dans les formes malformatives extrêmes de type cloaque.

Les anomalies anatomiques résultant du processus malformatif en cause dans les MAR sont définitives. Malgré les progrès majeurs qui ont été faits ces 10 dernières années dans la chirurgie des MAR, la restitution *ad integrum* des fonctions permettant d'assurer une continence et une défécation normales n'est pas possible. Outre les anomalies anatomiques du sacrum et de la moelle épinière qui peuvent être associées à la malformation digestive, il existe très certainement des défauts intrinsèques de l'innervation périnéale et digestive qui expliquent la persistance de résultats fonctionnels médiocres, malgré une réparation "cosmétiquement" satisfaisante.

La maîtrise des techniques chirurgicales a permis depuis quelques années de se consacrer à l'amélioration de la prise en charge postopératoire en prenant mieux en compte les malformations associées et en essayant d'obtenir – à défaut d'une continence normale – au moins une propreté contrôlée qui soit compatible avec une vie sociale satisfaisante. Cette stratégie thérapeutique repose sur un suivi à long terme pluridisciplinaire associant des chirurgiens mais aussi des pédiatres, des urologues, des gastro-entérologues, des neurochirurgiens, des cardiologues et des orthopédistes. La place des soins de support est également fondamentale, avec les interventions répétées du diététicien, du psychologue, de l'assistante sociale et de la kinésithérapeute (après 6 ans).

Études et résultats

Les différentes études menées entre 1985 et 2000 rapportaient des résultats d'acquisition d'une "continence" pouvant varier de 10 à 90 %

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

selon les séries avec des reculs différents par rapport à la chirurgie, les chiffres tendant plutôt vers 10-20 % de continence lorsque le suivi était prolongé [12]. De façon surprenante, les formes dites basses avaient des résultats qui ne semblaient pas meilleurs que les formes hautes, avec 30 à 40 % d'incontinence [13]. Plus récemment, la conférence de Krickbeck en 2005 a permis de disposer d'un score consensuel permettant de mieux évaluer et de comparer les résultats [14].

>>> Une des études les plus intéressantes, utilisant ce score et issue du travail du réseau allemand dédié aux MAR CURE-Net, porte sur 123 patients âgés de 10 ans en moyenne. Elle montre que 70 % des patients présentent des souillures et que la continence complète n'est obtenue que chez 40 % des patients avec fistule périnéale, 24 % de ceux avec fistule vestibulaire, 17 % de ceux avec fistule recto-urétrale et chez aucune des patientes avec un cloaque.

>>> Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par l'équipe de A. Peña qui fait état d'un taux de continence respectivement de 89 %, 64 %, 46 % et de 13-37 % dans les mêmes formes de MAR [13]. Cette différence est probablement liée au programme de *bowel management*, mis en place et prôné par l'équipe de Cincinnati qui contribue à rendre ces enfants, si ce n'est continents, tout au moins propres.

>>> Un travail anglais récent fait état de résultats similaires à ceux rapportés par A. Peña avec en moyenne 70 % de continence, c'est-à-dire de défécation volontaire sans souillure [15]. Il n'est pas précisé, dans cette étude, les moyens mis en œuvre pour arriver à ces bons résultats.

La labellisation du centre de référence nationale MAREP a permis de

démontrer l'importance de la prise en charge "médicale" de cette pathologie chirurgicale et de développer des réseaux de soins médicaux et de soins de support, indispensables à l'accompagnement de ces patients dans l'acquisition d'une propreté socialement acceptable. Cette prise en charge ambulatoire a également permis de réduire significativement les hospitalisations liées à l'encombrement stercoral majeur de ces patients.

Conclusion

Les MAR sont des pathologies graves qui comportent intrinsèquement un risque élevé d'incontinence fécale permanente, **éventuellement associée à des troubles urinaires**. Il existe, en sus de la MAR, des malformations associées dans plus de la moitié des cas, qui nécessitent un traitement et un suivi particulier et coordonné. La prise en charge doit être précoce, dans un centre expert, afin d'assurer une chirurgie d'excellente qualité.

Néanmoins, la correction chirurgicale ne suffit pas, et ces patients ont besoin d'un accompagnement au long cours, adapté à l'**âge et aux activités afin** d'améliorer leur qualité de vie qui, dans les études les plus récentes, reste très altérée.

Le handicap généré par ces malformations est invisible mais majeur car il touche à une sphère corporelle "tabou" dont il est encore difficile de parler dans nos sociétés. L'errance et l'isolement des patients sont encore importants, et peuvent conduire à des situations extrêmes, notamment à l'**âge adulte**.

Cela impose d'informer et de former les praticiens d'adultes à ce type de prise en charge.

Bibliographie

1. CUSCHIERI A. EUROCAT Working Group. Descriptive epidemiology of isolated anal anomalies: a survey of 4.6 million births in Europe. *Am J Med Genet*, 2001;103:207-215.
2. STOLL C, ALEMBIK Y, DOTT B *et al*. Associated malformations in patients with anorectal anomalies. *Eur J Med Genet*, 2007;50:281-290.
3. ZWINK N, JENETZKY E, BRENNER H. Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*, 2011;6:25.
4. KLUTH D, LAMBRECHT W. Current concepts in the embryology of anorectal malformations. *Semin Pediatr Surg*, 1997;6:180-186.
5. Aubry MC. Imagerie prénatale. In : C. Crétolle, Y. Revillon, S. Sarnacki, éd. Les malformations anorectales. Montpellier : Sauramps Médical, 2008:101-110.
6. KIM IO, HAN TI, KIM WS *et al*. Transperineal ultrasonography in imperforate anus: identification of the internal fistula. *J Ultrasound Med*, 2000;19:211-216.
7. NAH SA, ONG CC, LAKSHMI NK *et al*. Anomalies associated with anorectal malformations according to the Krickbeck anatomic classification. *J Pediatr Surg*, 2012;47:2273-2278.
8. CURRARINO G, COLN D, VOTTELER T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. *Am J Roentgenol*, 1981;137:395-398.
9. CRÉTOLLE C, PELET A, SANLAVILLE D *et al*. Spectrum of *HLXB9* gene mutations in Currarino syndrome and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat*, 2008;29:903-910.
10. PAKARINEN MP, RINTALA RJ. Management and outcome of low anorectal malformations. *Pediatr Surg Int*, 2010;26:1057-1063.
11. DE VRIES PA, PEÑA A. Posterior sagittal anorectoplasty. *J Pediatr Surg*, 1982;17:638-643.
12. RINTALA RJ, LINDAHL HG, RASANEN M. Do children with repaired low anorectal malformations have normal bowel function? *J Pediatr Surg*, 1997;32:823-826.
13. LEVITT MA, PEÑA A. Imperforate anus and cloacal malformations. In: Ashcraft KW, ed. *Pediatric surgery*, 5th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia: 2010:468-490.
14. HOLSCHNEIDER A, HUTSON J, PEÑA A *et al*. Preliminary report on the international conference for the development of standards for the treatment of anorectal malformations. *J Pediatr Surg*, 2005;40:1521-1526.
15. HASSETT S, SNELL S, HUGHES-THOMAS A *et al*. 10-Year outcome of children born with anorectal malformation, treated by posterior sagittal anorectoplasty, assessed according to the Krickbeck classification. *J Pediatr Surg*, 2009;44:399-403.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

Hypospade : bénin ou compliqué ?

RÉSUMÉ : L'hypospade est une malformation congénitale fréquente dont le pronostic est lié au degré de divergence du corps spongieux. Les hypospades antérieurs sont bénins. Des explorations biologiques et anatomiques sont nécessaires avant le recours au chirurgien, dans les hypospades postérieurs, les hypospades familiaux, mais aussi tous types d'hypospade dès qu'il est associé à une cryptorchidie, un scrotum bifide, une verge < 20 mm (chez un nouveau-né à terme), ou toute autre anomalie (squelettique, rénale, cardiaque...).

La mini-puberté dès 4-6 premiers mois de vie est une période d'intense activité gonadotrope chez les nouveau-nés. Elle permet avec une grande facilité d'explorer la fonction gonadique des garçons hypospades. Les dosages hormonaux (testostérone, AMH) seront prélevés le premier jour de vie.

Rappelons que tout nouveau-né porteur d'un "hypospade" sans gonade palpée doit être considéré, jusqu'à preuve du contraire, comme une fille porteuse d'une hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase, et bénéficier d'un dosage de 17-OH progestérone (17-OHP) en urgence.



→ C. BOUVATTIER

Endocrinologie pédiatrique,
Hôpital Bicêtre, Faculté de médecine
Paris 11. Centre de référence
des maladies du développement
sexuel, PARIS.

L'hypospade est une anomalie congénitale du pénis, avec un défaut de position de l'urètre le long de la face ventrale de la verge. Il est souvent associé à un prépuce incomplet et une coudure de la verge. Un garçon sur 250 à 300 naît avec un hypospade, soit environ 1 500 garçons/an en France. L'incidence des hypospades sévères isolés (postérieurs, pénoscrotaux et périnéaux), les seuls qui soient systématiquement explorés médicalement, est inconnue. De nombreuses classifications existent (*fig. 1*). Il est admis que 50 % des hypospades sont antérieurs, avec un méat dans la région du gland. Ces hypospades sont peu sévères et ne doivent pas être explorés sur le plan endocrinien s'ils sont isolés (verge et scrotum normaux, pas de cryptorchidie). Un tiers des hypospades sont moyens, et 20 % sont postérieurs. Les hypospades postérieurs sont statistiquement plus souvent associés à d'autres anomalies congénitales [1].

Sur quels critères un hypospade doit-il être exploré médicalement avant d'être

adressé à un chirurgien ? Et quelles anomalies doivent évoquer la possibilité d'une anomalie du développement sexuel, et donc conduire à surseoir transitoirement à la déclaration du sexe du nouveau-né ?

L'augmentation de la prévalence des hypospades reste débattue : elle a été notée en Chine, en Australie, aux États-Unis et en Europe [1, 2]. L'hypospade a une assez forte composante génétique : 5-10 % des enfants porteurs d'hypospade sont le second cas de la famille, avec un risque de récurrence familiale, évaluée récemment dans la population danoise à 12 % chez les apparentés du premier degré.

Des études chez les jumeaux ont montré une concordance de 18 à 51 %. Environ 15 % des hypospades sont monogéniques. Ceux-là sont en général sévères. Lors de l'exploration d'un hypospade sévère, une anomalie génétique est diagnostiquée dans un cas sur deux [2].

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

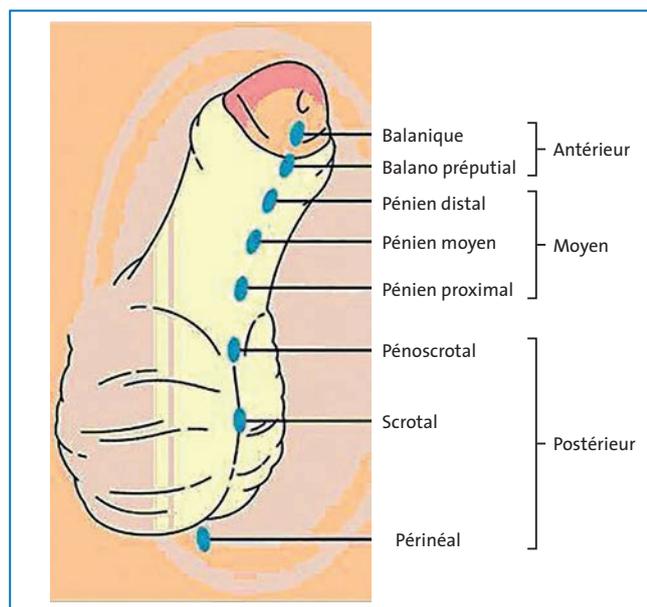


FIG. 1 : Classification des hypospade.

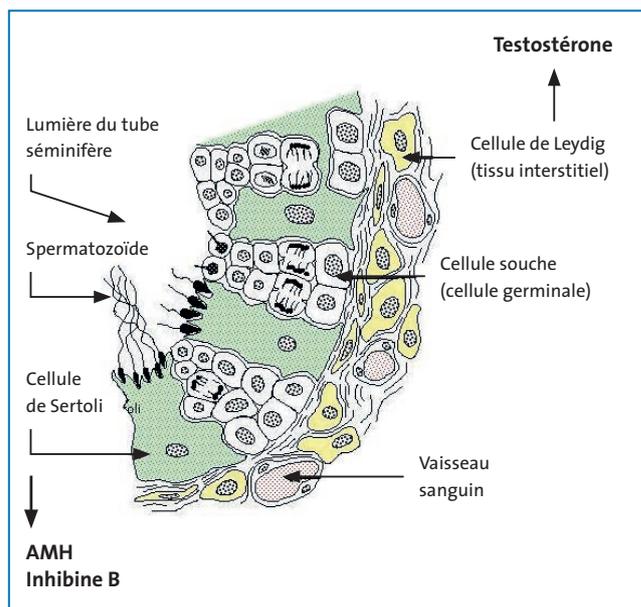


FIG. 2 : Coupe testiculaire observée au microscope.

Comment se forme un hypospade ?

L'urètre se développe sous l'influence de la testostérone (T) produite par les cellules de Leydig fœtales du compartiment interstitiel du testicule, sous l'impulsion de l'hCG placentaire puis de la LH fœtale (fig. 2).

Cette testostérone est convertie en dihydrotestostérone (DHT) dans la peau génitale. T et DHT lient le récepteur des androgènes présent dans le mésenchyme de l'épithélium urétral et les cellules androgénodépendantes. Toute anomalie de la voie de signalisation de la testostérone (sécrétion anormale ou action anormale) peut donc donner un hypospade, le développement de l'urètre nécessitant l'action des androgènes entre 8 et 16 semaines de grossesse. Il est évident que les explorations faites à la naissance le sont très à distance de la morphogenèse urétrale...

Les mécanismes de l'urétrogenèse sont encore très mal connus. Dans le modèle

murin, plusieurs protéines impliquées dans l'organogenèse de l'urètre sont connues (HOXA13, Shh, Bmp2, Bmp4, Bmp7, Fgf8, Fgf10, Wnt5a...), mais la plupart de ces protéines sont impliquées dans les voies de développement d'autres organes de l'embryon.

À côté de la génétique, l'exposition transitoire à des facteurs environnementaux agissant comme des disrupteurs endocriniens, à un moment critique du développement, peut être responsable d'hypospade [3].

La prévalence des hypospades est plus fréquente chez les nouveau-nés porteurs de RCIU harmonieux que chez les nouveau-nés macrosomes : des facteurs vasculaires pourraient être en cause dans cette anomalie du développement [4].

Examiner un hypospade

Rappelons que tout nouveau-né porteur d'un "hypospade" avec une cryptorchidie bilatérale doit être considéré,

jusqu'à preuve du contraire, comme une fille porteuse d'une hyperplasie congénitale des surrénales, et bénéficier d'un dosage de 17-OH progestérone (17-OHP) en urgence, sans attendre le résultat du dépistage.

La recherche d'antécédents familiaux est importante, même si elle est souvent peu contributive (consanguinité, hypospade, cryptorchidie, gynécomastie pubertaire, infertilité, traitements reçus pendant la grossesse ou pour l'induire, décès en période néonatale). Les clichés d'échographies prénatales seront revus. L'examen clinique d'un hypospade n'est pas toujours facile. La principale difficulté clinique est liée au risque de méconnaître un hypospade postérieur en qualifiant le type d'hypospade à partir de l'endroit où se situe l'orifice urétral, et non pas à partir de la divergence du corps spongieux (fig. 3).

L'examen clinique permet de mesurer la longueur de la verge (moyenne à terme 3 cm), du bout du gland au pubis). On notera la position du méat urétral et la divergence du corps spongieux,

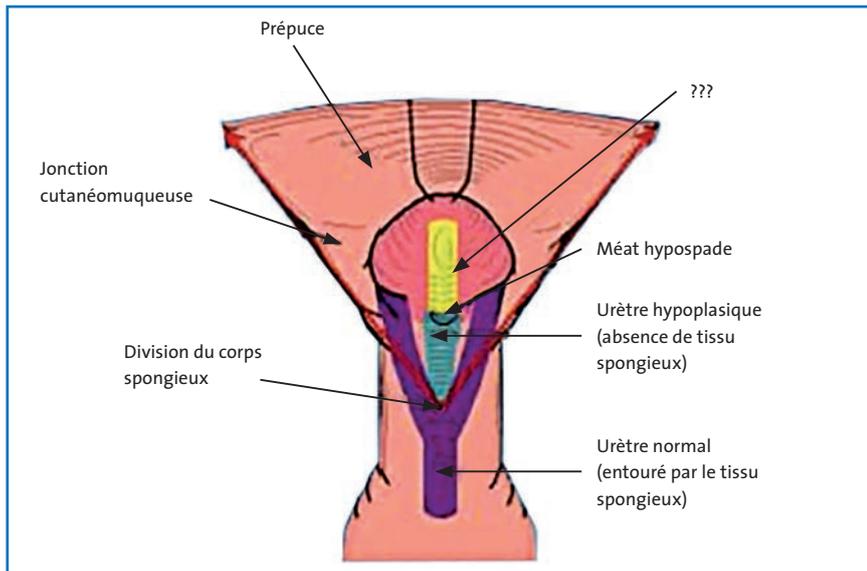


FIG. 3 : La divergence du corps spongieux définit la gravité de l'hypospade.

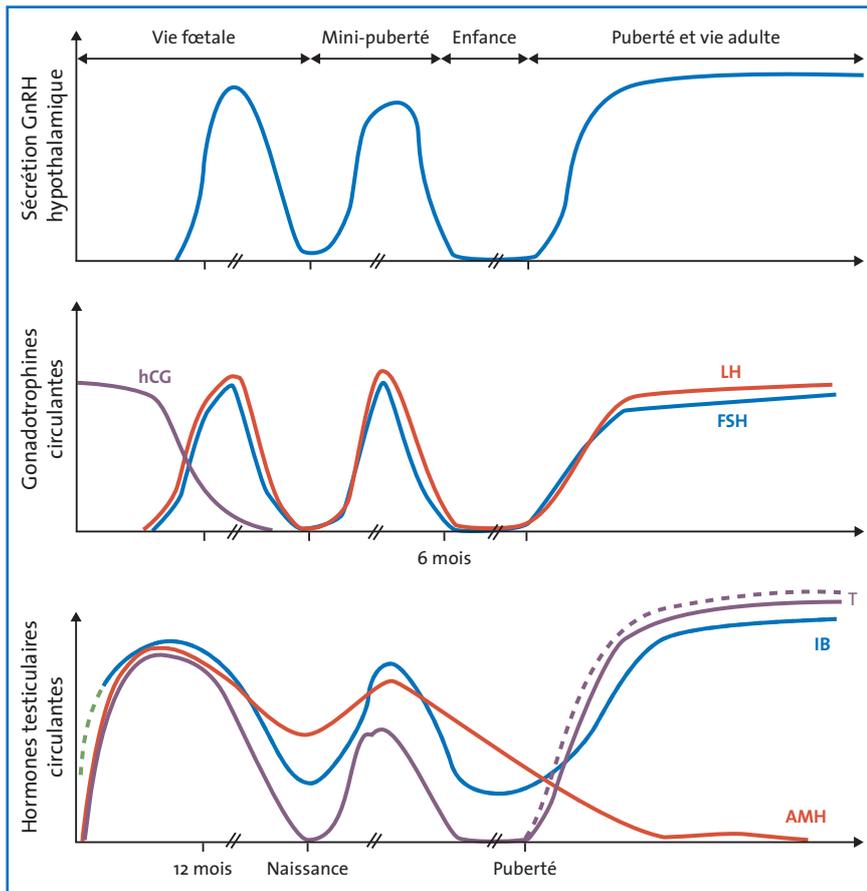


FIG. 4 : L'axe hypothalamo-hypophysaire-testiculaire au cours de la vie (Bouvattier et al. *Nat Rev Endocrinol*, 2011;8:172-182).

la couture éventuelle de la verge qui est fréquente dans les hypospades sévères, l'aspect du scrotum (bifide et implanté au-dessus de la verge, strié ou pas, fusionné ou pas), la position des gonades et leur taille. L'examen complet du nourrisson sera réalisé.

Quand prescrire un bilan ?

Lorsqu'un hypospade est découvert chez un nouveau-né, les critères suivants nécessitent que des explorations biologiques et anatomiques soient réalisées avant le recours au chirurgien :

– les hypospades sévères, situés à la base de la verge et plus en arrière (postérieurs, pénoscrotaux, périnéaux) (fig. 1) ;

– les hypospades familiaux :

- tout type d'hypospade s'il est associé à une cryptorchidie uni ou bilatérale,
- tout hypospade associé à un scrotum bifide,
- tout hypospade associé à une verge < 20 mm (chez un nouveau-né à terme),
- tout hypospade associé à une anomalie squelettique, rénale, cardiaque, une dysmorphie.

Dans ces situations, le bilan doit être fait le plus tôt possible. La testostérone, produite par les cellules de Leydig, est élevée de façon physiologique dans les 36 premières heures de vie. Puis elle diminue et réaugmente entre 12 et 15 jours de vie et pendant 4-6 mois. On appelle cette période la mini-puberté (fig. 4). La fonction des cellules de Sertoli du testicule peut être évaluée à tout moment par un dosage d'AMH. L'inhibine B n'est pas un examen de routine chez un nouveau-né.

Quel bilan ?

>>> Dans les hypospades sévères, associés à d'autres malformations, ou si aucune gonade n'est palpée, le FISH

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

de l'Y et/ou un caryotype sont systématiques. Ils permettent de dépister une mosaïque 45,X/46,XY. De plus, l'hypospade est une malformation très fréquemment retrouvée dans les anomalies chromosomiques.

>>> Le dosage de la testostérone (T), le premier jour de vie (jusqu'à H36) ou après J12, reflète l'activité du contingent leydigien (**fig. 2**). L'AMH est un marqueur très sensible de la fonction sertolienne du testicule. L'inhibine B est, elle aussi, produite par les cellules de Sertoli, mais son utilité dans l'exploration des hypospades n'est pas encore démontrée.

Les gonadotrophines sont mesurées après J12. Élevées, elles évoquent un défaut de développement précoce de la gonade, touchant les fonctions leydigienne et sertolienne.

>>> Devant un phénotype sévère (verge courte, gonades ectopiques, hypospade postérieur), isolé, chez un enfant eutrophe, un avis spécialisé doit être demandé. Les très rares mutations du récepteur des androgènes prédisent parfois un phénotype génital pubertaire catastrophique, ce qui peut amener à discuter avec les parents un choix de sexe féminin. L'analyse ciblée ou systématique des gènes impliqués dans la détermination ou la différenciation du testicule se discute secondairement. Parfois, l'anomalie génitale se situe dans un contexte malformatif qui permet de cibler les recherches [3, 5]. L'exploration étiologique des hypospades sévères permet, lorsqu'elle est contributive, de préciser le pronostic pubertaire et donc de faire entrer dans la discussion

avec les parents ce que l'on sait de la vie sexuelle et de la fertilité des ces enfants devenus adultes. Elle permet aussi un diagnostic prénatal pour les grossesses futures [6].

>>> L'échographie abdomino-pelvienne permet de visualiser les dérivés müllériens (vagin, utérus) et de mesurer les reins. Elle n'est pas utile au repérage des gonades intra-abdominales, non palpées par le chirurgien. L'IRM pelvienne permettra plus tard un bilan anatomique plus précis (position des dérivés müllériens, taille, niveau d'implantation dans l'urètre... Des radiographies de squelettes seront prescrites en cas de retard statural, d'anomalies ou de disproportion des membres.

La prise en charge chirurgicale

Elle a lieu dans les deux premières années de la vie en général. De nombreuses techniques chirurgicales sont décrites, variables en fonction du type d'hypospade en cause.

Que sait-on du long terme ?

Des difficultés psychologiques (image corporelle), sexuelles (inhibition, troubles de l'érection et de l'éjaculation), ou urinaires, sont rapportées chez presque la moitié des patients opérés d'hypospade, après 10 ans de suivi. Ces complications sont d'autant plus importantes et fréquentes que l'hypospade était sévère, et multi-opéré [7, 8]. 19 patients français opérés dans l'enfance d'un hypospade postérieur

idiopathique associé à un micropénis, une cryptorchidie et/ou un scrotum bifide, ont été explorés à l'âge moyen de 18 ans : tous présentaient un micropénis, et 74 % avaient une fonction testiculaire déficiente [9].

Bibliographie

1. NORDENVALL AS, FRISÉN L, NORDENSTRÖM A *et al.* A Population-Based Nationwide Study of Hypospadias in Sweden, 1973-2009: Incidence and Risk Factors. *J Urol*, 2013 Oct 1 [Epub ahead of print]
2. AKRE O, LIPWORTH L, CNOTTINGIUS S *et al.* Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology*, 1999;10: 364-369.
3. VAN DER ZANDEN LF, VAN ROOIJ IA, FEITZ WF *et al.* Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update*, 2012;18:260-283.
4. SEKARAN P, O'TOOLE S, FLETT M *et al.* Increased Occurrence of Disorders of Sex Development, Prematurity and Intra Uterine Growth Restriction in Children with Proximal Hypospadias Associated with Undescended Testes. *J Urol*, 2012;5347:525-525.
5. OGILVY-STUART AL, BRAIN CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child*, 2006;9:401-407.
6. REY RA, CODNER E, INÍGUEZ G *et al.* Low risk of impaired testicular Sertoli and Leydig cell functions in boys with isolated hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:6035-6040.
7. SCHÖNBUCHER VB, WEBER DM, LANDOLT MA. Psychosocial adjustment, health-related quality of life, and psychosexual development of boys with hypospadias: a systematic review. *J Pediatr Psychol*, 2008;33:520-535.
8. THIRY S, GORDUZA D, MOURIQUAND P. Urethral advancement in hypospadias with a distal division of the corpus spongiosum: Outcome in 158 cases. *J Pediatr Urol*, 2013 Nov 16 [Epub ahead of print]
9. BLANC T, AYEDI A, EL-GHONEIMI A *et al.* Testicular function and physical outcome in young adult males diagnosed with idiopathic 46 XY disorders of sex development during childhood. *Eur J Endocrinol*, 2011;165:907-915.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

LE DOSSIER

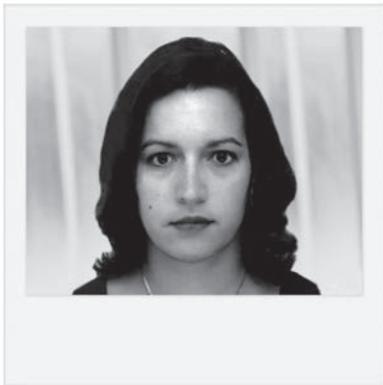
Prise en charge des malformations en maternité

Anomalies du développement sexuel : les erreurs à ne pas faire à la maternité

RÉSUMÉ : La découverte d'une anomalie des organes génitaux sur les échographies anténatales ou lors de l'examen postnatal est une situation rare mais nécessitant une prise en charge urgente et adaptée. Néanmoins, toutes les anomalies des organes génitaux externes ne méritent pas l'appellation d'anomalie du développement sexuel (DSD : *disorders of sex development*). Le diagnostic doit être établi le plus tôt possible devant l'urgence vitale en cas de pathologie surrénalienne.

Parfois, il est nécessaire de différer la déclaration du sexe de l'enfant le temps des explorations complémentaires. Un tel diagnostic impose une prudence verbale dans l'information transmise aux parents en raison des conséquences émotionnelles inévitables.

Une prise en charge pluridisciplinaire avec des praticiens, familiers de ce type de pathologie, est souvent indispensable afin d'éviter les erreurs et le retard diagnostique.



→ F. FRADE^{1,4}, M. PEYCELON^{1,4},
M. HOUANG², C. HYON^{3,4},
J.-P. SIFFROI^{3, 4}, G. AUDRY^{1, 4}

¹ Service de Chirurgie viscérale pédiatrique et néonatale, Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

² Service d'Explorations endocriniennes pédiatriques, Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

³ Service de Génétique et d'Embryologie médicales, Hôpital Armand-Trousseau, INSERM UMRS 933, PARIS.

⁴ UFR de Médecine Pierre-et-Marie-Curie, UPMC Université-Paris 6, PARIS.

De quoi parle-t-on ?

Les différentes anomalies du développement sexuel (DSD) regroupent un ensemble d'atteintes dont le degré de gravité et les conséquences sont variables.

Depuis une conférence de consensus de Chicago en 2006 (*tableau I*), une nouvelle nomenclature permet de différencier principalement [1] :

- les insuffisances de virilisation du garçon (46 XY DSD) dont la forme la plus fréquente est l'hypospadias sévère, mais pouvant aller jusqu'à l'absence totale de virilisation en cas de dysgénésie gonadique complète ;
- les excès de virilisation de la fille (46 XX DSD) avec principalement les hyperplasies congénitales des surrénales dont le diagnostic est une urgence en raison du risque de perte de sel ;
- d'autres raretés dont les anomalies de nombre des chromosomes sexuels.

Dispositions légales françaises

La déclaration de naissance est effectuée dans un délai de 3 jours après la naissance, en dehors du dimanche et des jours fériés (Article 55 du code civil). En cas d'impossibilité ou de doute sur la détermination formelle du sexe, cette déclaration doit alors être différée. Le procureur de la République est saisi après sollicitation écrite des parents accompagnée d'un certificat médical afin d'éviter la mention du sexe sur la déclaration initiale. Le prénom choisi devra alors être un prénom mixte. Le sexe sera ensuite complété après les résultats des différents examens complémentaires selon l'orientation qui sera déterminée.

Diagnostic en anténatal

1. Exploration échographique

Une anomalie de développement sexuel est parfois suspectée dès le

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

	DSD avec caryotype 46,XY	DSD avec caryotype 46,XX	
<ul style="list-style-type: none"> • DSD sur la base d'une anomalie numérique des chromosomes sexuels 45,X (syndrome de Turner et variantes) • 47,XXY syndrome de Klinefelter et variantes) • 45,X/46,XY et variantes • 46,XX/46,XY et variantes 	Développement (testiculaire) gonadique anormal <ul style="list-style-type: none"> • DG complète • DG partielle • Régression gonadique • DSD ovotesticulaire 	Développement (ovarien) gonadique anormal <ul style="list-style-type: none"> • DSD ovotesticulaire • DSD testiculaire • DG 	
	Perturbation de la synthèse ou de l'activité des androgènes <ul style="list-style-type: none"> • Trouble de la synthèse des androgènes • Activité androgénique perturbée • Anomalie du récepteur de la LH • Perturbation de l'activité de l'AMH ou de son récepteur 	Excès d'androgènes <ul style="list-style-type: none"> • Au niveau fœtal (p. ex. HCC) • Au niveau fœto-placentaire (p. ex. déficit en aromatase) • Au niveau maternel (p. ex. tumeur ovarienne/surrénalienne maternelle) 	
	Autre (extrophie cloacale, hypospadias grave, etc.)	Autre (extrophie cloacale, atrésie vaginale, hypospadias grave, etc.)	

TABLEAU I : Classification des anomalies du développement sexuel selon la conférence de consensus, 2006 [1].

deuxième trimestre, voire plus tôt. L'échographiste est interpellé le plus souvent par un aspect des organes génitaux externes ne correspondant ni à l'aspect allongé et droit du pénis ni à celui, plus réduit et courbe, du clitoris [2]. La description précise du bourgeon et des bourrelets génitaux ainsi que la présence de gonades est importante pour orienter le diagnostic.

La morphologie globale du fœtus recherche les anomalies des autres organes (cœur, face, reins, surrénales) et évalue la croissance fœtale. Il permet parfois de visualiser la présence d'un utérus ou l'existence d'une anomalie rétrovésicale (cavité müllérienne) [3], d'identifier la filière digestive terminale et sacrée (cloaque, malformation anorectale).

2. Explorations biologiques en anténatal

• Caryotype et biologie moléculaire

En cas de ponction de liquide amniotique, certaines mutations et gènes peuvent être étudiés de manière précoce. Le caryotype est le premier examen à pratiquer après accord parental. Il peut être précédé d'une recherche du gène *SRY* dans le sang circulant de la mère [4], recherche qui, si elle est

positive, signera le fait que la formule chromosomique fœtale est de type XY. Néanmoins, certaines anomalies de structure du chromosome Y peuvent être responsables de DSD chez le garçon en entraînant une instabilité mitotique du chromosome, sa perte dans certaines cellules et la constitution d'une mosaïque 45,X/46,XY.

En cas de doute sur la structure de certains chromosomes, une étude en hybridation *in situ* fluorescente (FISH) sera faite. Certaines anomalies des autosomes donnent des troubles de la détermination sexuelle, en particulier lorsqu'ils sont porteurs de gènes déterminant la différenciation sexuelle [5]. Enfin, si le caryotype fœtal standard est normal, l'indication d'une étude chromosomique sur puce ADN (*CGH-array*) pourra être discutée.

• Bilan endocrinien

Le bilan hormonal est orienté en fonction du génotype. Plusieurs stéroïdes sont dosés dans le liquide amniotique : 17-OH progestérone, delta-4-androstènedione et testostérone.

• Information des parents

Il est important de proposer aux parents une consultation pluridisciplinaire

avec les spécialistes qui prendront en charge l'enfant après la naissance, en pratique l'endocrinologue et le chirurgien pédiatre. L'information doit être prudente et adaptée à la compréhension des parents. Il est important d'insister sur l'importance des explorations post-natales dès la naissance.

Prise en charge à la naissance

Elle doit être considérée comme une urgence néonatale. La description des anomalies doit être la plus précise possible. De même, il est primordial de veiller à utiliser un vocabulaire neutre, adapté à la situation, surtout en présence des parents. On parlera plus volontiers du bébé, des gonades, des bourrelets et bourgeons génitaux, que de testicules ou ovaires scrotum, lèvres, clitoris, ou pénis qui sont plus orientés.

L'arbre généalogique de la famille doit être associé à la description clinique en précisant les antécédents d'ectopie testiculaire, d'hypospadias et de stérilité.

1. Examen clinique des OGE

Le premier geste doit rechercher par la palpation la présence de gonades au niveau des bourrelets génitaux ou au niveau inguinal. On précisera l'aspect

du bourgeon génital (taille, coudure, position) ainsi que le nombre d'orifices présents au niveau de la filière génitale (méat urétral, vagin, anus). Ces éléments doivent être précisés par des schémas ou des photos. L'examen clinique doit être complet. Il précise l'existence d'éventuelles malformations associées ou l'existence d'une dysmorphie permettant, dans certains cas, d'orienter le diagnostic.

>>> En cas de palpation de gonades dans les bourrelets génitaux, il s'agit *a priori* plutôt d'une insuffisance de virilisation pouvant entrer dans le cadre des 46 XY DSD.

>>> En cas de gonades non palpables, l'urgence est à la recherche d'une hyperplasie des surrénales dans le cadre des 46 XX DSD [6]. Il est important de préciser que la découverte d'un hypospade distal isolé à la naissance, le plus souvent idiopathique, ne doit pas conduire à des explorations de type DSD.

2. Explorations biologiques en postnatal

• Bilan endocrinien

Devant les conséquences possibles pour la déclaration du sexe de l'enfant, ce bilan est une urgence médicale et doit être pratiqué à J1 de vie. Ces examens permettent d'évaluer l'activité de l'axe gonadotrope [7]. Les dosages à effectuer sont : glycémie, 17-OH progestérone, testostérone, delta-4-androstènedione, LH, FSH, AMH, ACTH plutôt que le cortisol qui ne cycle pas chez le nouveau-né.

À J6-J7, il faut surveiller la bonne prise de poids du bébé, son ionogramme et son taux de rénine pour éliminer un déficit minéralocorticoïde (perte de sel urinaire). Les résultats de ces examens, obtenus en 24 à 48 h pour la plupart, permettent ensuite d'orienter le diagnostic.

• Étude génétique

L'étude génétique reste l'étape primordiale à la détermination du sexe [5]. Ces examens sont à réaliser après accord parental. Si le caryotype n'a pas été réalisé en prénatal, il le sera à ce moment, avec les mêmes exigences que ce qui aurait pu être demandé avant la naissance, notamment dans l'emploi de techniques complémentaires (FISH, CGH-array). En cas d'étude anténatale, les résultats du caryotype et de l'étude des gènes pouvant être impliqués dans les DSD seront interprétés avec les données biologiques et phénotypiques de l'enfant [8].

3. Examens morphologiques

>>> L'échographie reste l'examen le plus simple. Elle permet la recherche d'un utérus ou d'une cavité rétrovésicale pouvant correspondre à un reliquat müllérien. Les autres organes sont étudiés à la recherche d'une malformation associée particulièrement à une uropathie malformative ou une augmentation de la taille des surrénales.

>>> L'imagerie par résonance magnétique avec clichés permictionnels peut aussi être utile dans certains cas pour repérer les organes génitaux internes.

>>> L'urétrocystographie rétrograde pourra être réalisée ultérieurement.

>>> La cœlioscopie peut être parfois utile à la description des structures internes, mais exceptionnelle en période néonatale.

La chirurgie réparatrice

La réparation chirurgicale sera envisagée au cas par cas en fonction de l'anatomie locale, de l'étiologie et de l'évolution prévisible [9]. Il faut savoir rester prudent et ne pas promettre une reconstruction stricte des organes

génitaux externe à l'aspect considéré comme "normal". L'information des parents doit être effectuée par un chirurgien expérimenté dans le domaine qui établira avec la famille le programme thérapeutique avec une reconstruction, si nécessaire, entre 9 et 18 mois.

1. La génitoplastie féminisante

La plupart du temps, il s'agit d'une hyperplasie congénitale des surrénales chez les filles virilisées (46,XX DSD). Les principes de la réparation chirurgicale comportent une vaginoplastie permettant une ouverture du sinus urogénital pour l'évacuation ultérieure des menstruations et les rapports sexuels. Une réduction du bourgeon génital est plus rarement effectuée. Une plastie labiale autour de l'orifice vaginal vise à reconstruire à la fois les petites et grandes lèvres (**fig. 1**). Les résultats sont souvent satisfaisants,



FIG. 1 : De haut en bas, aspect pré et postopératoire à moyen et long terme d'une fille avec hyperplasie congénitale des surrénales.

LE DOSSIER

Prise en charge des malformations en maternité

mais nécessitent un contrôle en période pubertaire et parfois un recours à une correction ultérieure [10].

2. La génitoplastie masculinisante

Dans la prise en charge de l'hypospadias, le but de la chirurgie est de redresser la verge et de reconstruire l'urètre (fig. 2). Il faut bien différencier :

– les hypospades distaux idiopathiques pour lesquels la reconstruction est un geste de pratique courante, bien que



FIG. 2 : De haut en bas, aspect pré, per et postopératoire d'un garçon avec hypospadias proximal.

délicat. Ce diagnostic, s'il est isolé, ne doit pas conduire à un bilan hormonal [11] ;

– les hypospades proximaux, plus problématiques, sont souvent idiopathiques [12]. Le bilan dès la naissance peut parfois déceler une anomalie génétique ou hormonale ;

– les étapes de reconstruction peuvent s'effectuer en un ou plusieurs temps chirurgicaux en fonction de la sévérité de l'atteinte [13]. Ces indications doivent être portées par les chirurgiens et endocrinologues qui prendront en charge l'enfant. Il est parfois nécessaire d'utiliser une androgénothérapie durant les premiers mois de vie pour améliorer la trophicité de la verge. Le prépuce étant souvent indispensable à une reconstruction, il faut informer les familles qu'une circoncision ne doit pas être pratiquée avant la chirurgie réparatrice.

Conclusion

La constatation d'une DSD à la naissance doit être considérée comme une urgence néonatale. La prise en charge doit être pluridisciplinaire et guidée par des praticiens habitués à ces diagnostics. Il ne faut pas hésiter à prendre contact par téléphone avec les centres experts. Il peut être utile de transférer l'enfant pour quelques heures le temps de la réalisation du bilan biologique qui ne doit pas être retardé. La reconstruction sera effectuée ultérieurement par des praticiens expérimentés.

Bibliographie

1. LEE PA, HOUK CP, AHMED SF *et al.* Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*, 2006;118:e488-e500.

2. PINETTE MG, WAX JR, BLACKSTONE J *et al.* Normal growth and development of fetal external genitalia demonstrated by sonography. *J Clin Ultrasound JCU*, 2003; 31:465-472.
3. RICCABONA M, AVNI FE, BLICKMAN JG *et al.* Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. *Pediatr Radiol*, 2008;38:138-145.
4. KOLIALEXI A, TOUNTA G, APOSTOLOU P *et al.* Early non-invasive detection of fetal Y chromosome sequences in maternal plasma using multiplex PCR. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012;161:34-37.
5. ARBOLEDA VA, SANDBERG DE, VILAIN E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol*, 2014;10:603-615.
6. BOUVATTIER C, CHATELAIN P. Congenital adrenal hyperplasia. *Rev Prat*, 2008;58:990-994.
7. HUGHES IA, MOREL Y, MCELREAVEY K *et al.* Biological assessment of abnormal genitalia. *J Pediatr Urol*, 2012;8:592-596.
8. MARTINERIE L, MOREL Y, GAY C-L *et al.* Impaired puberty, fertility, and final stature in 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenetic patients raised as boys. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*, 2012;166:687-694.
9. SPRINGER A, BASKIN LS. Timing of hypospadias repair in patients with disorders of sex development. *Endocr Dev*, 2014;27:197-202.
10. WILLHINGANZ-LAWSON KH, ISHARWAL S, LEWIS JM *et al.* Secondary vaginoplasty for disorders for sexual differentiation: is there a right time? Challenges with compliance and follow-up at a multidisciplinary center. *J Pediatr Urol*, 2013;9:627-632.
11. BOUVATTIER C. How and when to evaluate hypospadias? *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*, 2013;20:S5-S10.
12. VAN DER ZANDEN LFM, VAN ROOIJ IA, FEITZ WFJ *et al.* Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update*, 2012;18:260-283.
13. CASTAGNETTI M, EL-GHONEIMI A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review. *J Urol*, 2010;184:1469-1474.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

La modification du microbiote intestinal a-t-elle un avenir dans la prise en charge de l'obésité ?

RÉSUMÉ : L'obésité résulte d'une interaction gène-environnement. Depuis quelques années, l'implication de facteurs comme le microbiote intestinal, jouant un rôle dans le contrôle de la balance énergétique et l'inflammation de bas grade, est évoquée. Des modifications qualitative et quantitative du microbiote intestinal ont été décrites suggérant même que celles-ci auraient un rôle plus important dans la pathogenèse de l'obésité que des variations du génome humain. Ces découvertes récentes laissent à penser que modifier le microbiote intestinal de patients obèses pour obtenir une diversité bactérienne "normale" qualitativement et quantitativement pourrait être une approche thérapeutique dans la prise en charge de ces patients.



→ J. LEMALE

Service de Gastro-Entérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

Les causes de l'obésité sont multiples, principalement d'ordre génétiques. Au cours de ces dernières décennies, l'expansion de l'environnement obésogène a favorisé l'expression phénotypique des individus dont les enfants prédisposés à une obésité. Les progrès sur la connaissance du microbiote avec le développement des techniques de métagénomique ainsi que les programmes internationaux (MetaHIT, *Human Microbiome Project*) ont permis de mieux connaître quantitativement et qualitativement le microbiote intestinal et d'en comprendre les liens avec des pathologies tels que l'obésité.

Microbiote et facteurs environnementaux : implication dans la prise de poids ?

Le fœtus et l'enfant à la naissance ont un intestin dépourvu de micro-organismes, il existe une colonisation progressive dès la rupture des membranes fœtales

avec les bactéries maternelles fécales et vaginales. L'alimentation des premiers mois de vie influence également le microbiote. Les enfants avec un allaitement maternel ont une prédominance de bifidobactéries alors que les enfants avec un allaitement artificiel ont un microbiote plus riche en *Clostridium* [1]. On considère que l'équilibre de la flore intestinale est atteint vers la 3^e année de vie ; le microbiote est alors proche du microbiote adulte.

Chez l'adulte, le microbiote colique est relativement stable avec normalement un rapport firmicutes/bactéroidetes (F/B) de 10/1. Après la prise d'une antibiothérapie, la flore intestinale retrouve sa composition initiale en 1 à 2 mois. Cependant, en cas d'agressions répétées, une altération durable pourrait se produire, entraînant alors une dysbiose (c'est-à-dire une modification des grands groupes bactériens). On sait que le rapport F/B est modifié en cas de prise de traitements comme les anti-acides ou les antibiotiques. Cette dysbiose pourrait ainsi être responsable de

REVUES GÉNÉRALES

Microbiote

troubles fonctionnels intestinaux, et il n'est pas exclu qu'elle favorise aussi la survenue de maladies génétiquement déterminées comme l'obésité [2].

Chez l'animal, un article récent montre que des souris nourries après le sevrage avec une alimentation contenant des doses infrathérapeutiques d'antibiotiques (ATB) ont une augmentation de leur masse grasse avec une altération du métabolisme des acides gras à courtes chaînes (AGCC) et des fonctions hépatiques (augmentation de la synthèse des gènes impliqués dans la lipogenèse et la synthèse des triglycérides) par rapport aux souris nourries sans ATB. La composition du microbiote des souris nourries avec ATB est différente avec une augmentation des firmicutes [3]. Chez l'enfant, Trasande *et al.* ont montré qu'une antibiothérapie au cours des 6 premiers mois de vie était associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) à 10 et 38 mois par rapport aux enfants n'ayant pas reçu d'antibiotiques [4].

Implication du microbiote dans l'obésité

1. Dans la modification de la balance énergétique

D'un point de vue physiologique, les nutriments non digérés arrivant au niveau du côlon sont utilisés par les micro-organismes du microbiote qui produisent des métabolites comme les AGCC. Ces derniers, une fois absorbés, sont des substrats régulateurs du métabolisme de l'hôte.

Chez l'animal, les premiers travaux ont montré que des souris élevées de façon classique avaient une masse grasse plus importante que des souris axéniques (*germ-free*) et cela malgré un apport énergétique moindre. De plus, les souris axéniques à la naissance colonisées par une flore de souris normale développent

une masse grasse plus importante et une diminution de la sensibilité à l'insuline 2 semaines plus tard par rapport aux souris restées axéniques [5]. La prise de poids de ces souris peut être expliquée par l'augmentation de l'absorption du glucose par l'intestin et la disponibilité de l'énergie via la fermentation des AGCC ainsi que par l'augmentation de l'insulinémie.

Chez l'homme adulte obèse, la composition du microbiote intestinal est modifiée. Des différences qualitatives du microbiote ont été notées avec une augmentation des firmicutes et une diminution des *Bacteroides* (rapport F/B de 100/1) par rapport aux sujets normopondéraux. Au-delà de ces différences, il apparaît surtout que la diversité bactérienne intestinale des obèses est réduite [6]. D'un point de vue quantitatif, il existe dans le génome microbien des adultes obèses une plus grande proportion de gènes impliqués dans l'extraction de l'énergie à partir de l'alimentation via une augmentation de la fermentation colique et de gènes codant pour des enzymes spécialisées dans la dégradation de polysaccharides non digestibles [7].

2. Dans l'inflammation de bas grade

L'obésité est caractérisée par un état inflammatoire de bas grade en rapport avec la production de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux. Le microbiote intestinal participerait également à cet état inflammatoire via les *Toll-like receptor* (TLR) présents sur les cellules dendritiques ou l'épithélium digestif au contact direct des bactéries intestinales. Ces récepteurs reconnaissent notamment les lipopolysaccharides (LPS), produites par la lyse des bactéries de type bacilles Gram négatif. Le couple TLR ligand joue un rôle important dans le développement d'une réaction inflammatoire en favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires. Un travail chez la souris a d'ailleurs

montré qu'une augmentation de la consommation de lipides entraînait une augmentation des concentrations circulantes de LPS (endotoxémie) avec augmentation du poids corporel et de l'état inflammatoire [8].

3. Dans la production d'hormones digestives contrôlant la balance énergétique

Au cours d'un repas, les cellules intestinales entéroendocrines sécrètent des incrétines comme le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), jouant un rôle essentiel dans l'homéostasie glucidique et la sécrétion d'insuline. La sécrétion du GLP-1 dépend de l'interaction des glucides et lipides avec les cellules endocrines du tube digestif. La sécrétion de GLP-1 est diminuée chez l'obèse par rapport à des sujets témoins et cela pourrait être en rapport avec le microbiote intestinal. Chez l'animal, la modification du microbiote par des prébiotiques (fructo-oligosaccharides [FOS]) augmente la quantité de bifidobactéries qui favorisent la multiplication au niveau du côlon des cellules produisant du GLP-1 [9]. La sécrétion d'incrétines apparaît alors dépendante de la composition du microbiote.

Modification du microbiote intestinal dans l'obésité : implications thérapeutiques ?

L'objectif thérapeutique de la modification du microbiote intestinal de patients obèses est d'instaurer un changement de ses fonctions métaboliques et de diminuer l'inflammation de bas grade (*fig. 1A et 1B*).

1. Diète

La modification du microbiote intestinal dans le but d'améliorer la santé des individus est un concept largement développé par l'industrie alimentaire.

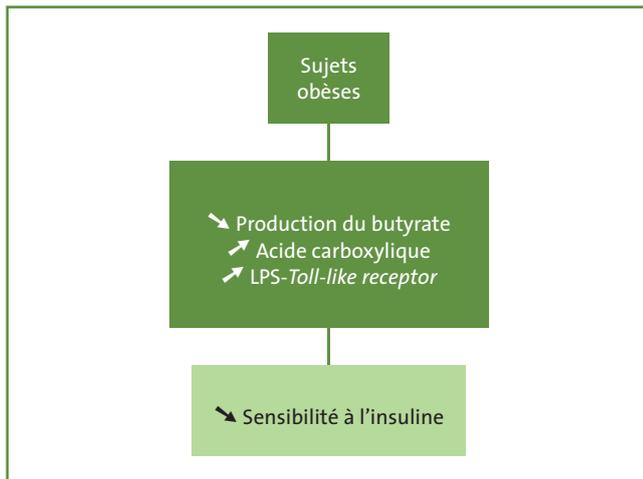


FIG. 1A : Relation microbiote/métabolisme chez l'obèse.

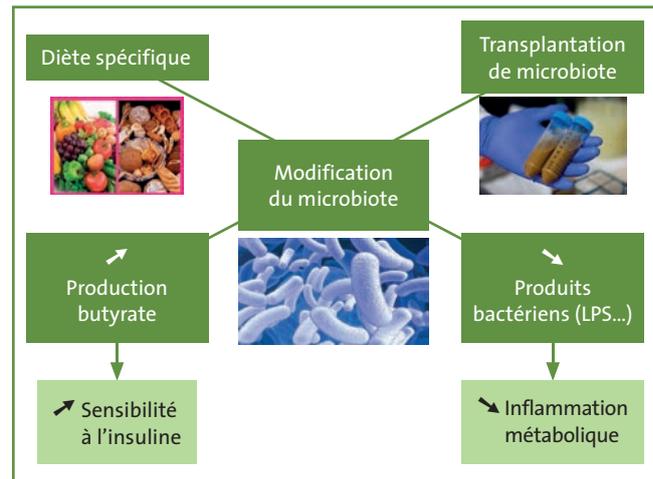


FIG. 1B : Relation-modification du microbiote/métabolisme de l'hôte.

Beaucoup de travaux scientifiques accordent d'ailleurs un énorme impact au rôle joué par la nutrition sur le microbiote. Wu *et al.* ont mis en évidence qu'il était possible de classer les individus, bien qu'ayant un microbiote intestinal différent, selon trois entérotypes, indépendants du genre, de l'IMC et de la nationalité, se différenciant par la composition en espèces bactériennes et leurs implications fonctionnelles [10]. Une alimentation riche en graisses et protéines animales et pauvre en fibres est rattachée à l'entérotype *Bacteroides*, alors qu'une alimentation riche en glucides et pauvre en viande et lait correspond à l'entérotype *Prevotella*. Le troisième entérotype *Ruminococcus* n'est pas bien distinct et souvent rattaché au groupe *Bacteroides*; il pourrait s'agir d'un entérotype de transition.

Après la mise en place d'un régime pauvre en protéines animales et riches en fibres chez des individus ayant un entérotype *Bacteroides*, le microbiote change rapidement dans les 24 premières heures, mais l'identité de l'entérotype reste stable au moins les 10 premiers jours du régime. Les entérotypes reflètent donc les habitudes alimentaires du long terme. L'intérêt de leur connaissance reste à déterminer. Les études futures permettront de

savoir si l'entérotype *Bacteroides* est associé à une incidence plus élevée de maladie comme l'obésité et si une intervention diététique prolongée, spécifique peut le modifier. Par ailleurs, plusieurs facteurs diététiques comme l'aspartame entraînent des modifications importantes du microbiote sans pour autant en changer l'entérotype. On peut alors penser que les changements du microbiote secondaires à la prise répétée d'un aliment pourraient favoriser la survenue d'une obésité chez des individus génétiquement prédisposés.

Par ailleurs, Cotillard *et al.* ont montré qu'une faible diversité bactérienne chez l'obèse était prédictive d'une moins bonne perte de poids après intervention diététique par rapport aux individus ayant une diversité "normale" [11]. Ainsi, le développement de tests moléculaires rapides permettant de connaître la richesse de la flore des patients pourraient se développer dans le futur pour proposer des traitements personnalisés.

2. Probiotiques

L'influence des probiotiques au niveau du microbiote intestinal dépend de leur capacité d'adhésion aux colonocytes et de leur résistance à un pH acide.

À ce jour, les études chez l'homme sur l'administration des probiotiques dans l'obésité sont très limitées et plutôt décevantes. Les travaux sur *Lactobacillus gasseri*, bactérie censée limiter la prise de poids, ont eu des résultats contradictoires.

3. Prébiotiques

L'effet des prébiotiques est actuellement plus prometteur chez l'homme. Ainsi, l'adjonction de FOS dans l'alimentation limiterait la prise de poids et l'augmentation de la masse grasse en cas de régime riche en lipides [12]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cet effet.

Dans les prochaines années, des essais cliniques sur des traitements combinés probiotiques/prébiotiques/antibiotiques devraient se développer chez les patients obèses.

4. Transplantation de microbiote intestinal chez l'homme

Chez l'homme, la transplantation du microbiote intestinal d'un individu sain vers un individu malade est un concept déjà ancien, les premières références remontant au IV^e siècle en Chine où une suspension de selles d'individus

REVUES GÉNÉRALES

Microbiote

POINTS FORTS

- ➔ La prise répétée d'une antibiothérapie dans les premières années de vie responsable d'une dysbiose pourrait favoriser l'augmentation de la masse grasse chez des sujets génétiquement prédisposés.
- ➔ Les habitudes alimentaires influencent le profil et la stabilité du microbiote.
- ➔ Aucune étude chez l'homme n'a actuellement retrouvé une efficacité des probiotiques dans la prise en charge des patients obèses.
- ➔ La transplantation du microbiote intestinal d'individus sains est une perspective intéressante dans le traitement de certains patients obèses.

en bonne santé était préconisée dans le traitement des diarrhées prolongées. Ce n'est qu'en 1958 que le Dr Ben Eiseman a publié 4 cas relatant du succès de la transplantation de selles humaines "normales" chez des patients atteints d'une infection digestive létale. En raison du risque de transmission d'infection et de réticences hygiéniques, la poursuite de ce type de travaux a été limitée jusqu'à il y a une dizaine d'années.

Deux travaux récents majeurs ont relancé les perspectives du développement de ce type de thérapeutique. Un premier essai contrôlé randomisé sur la transplantation de microbiote dans les infections à *Clostridium difficile* a montré une efficacité dans le rétablissement d'une flore plus diversifiée, restaurant ainsi un rapport B/F "habituel" et empêchant l'émergence d'un germe ou groupe de germes pathogènes [13]. Un deuxième essai thérapeutique a consisté à infuser dans l'intestin grêle de 9 patients ayant un syndrome métabolique un mélange de selles fraîches de donneurs minces. Chez 4 d'entre eux, une amélioration significative de la sensibilité périphérique à l'insuline était notée en rapport avec une augmentation de la diversité microbienne [14]. De plus, l'augmentation d'*Eubacterium halii*, bactérie productrice de butyrate pourrait améliorer l'insulinorésistance (action métabolique et indirectement anti-inflammatoire).

Ces travaux bien que préliminaires offrent des perspectives thérapeutiques intéressantes. Plusieurs points restent cependant en suspens :

- Quelle est l'efficacité d'une transplantation du microbiote intestinal à long terme ?
- Quelle serait l'efficacité des infusions de selles répétées ?
- Qui transplanter ? Avec quels donneurs ?
- Que penser d'une infusion de selles dans l'intestin grêle alors que la majorité des travaux portent sur l'étude du microbiote colique ou fécal ?

Conclusion

Les progrès, ces dernières années, dans la connaissance du microbiote intestinal ont permis de mieux appréhender la physiopathologie et les complications de l'obésité. Les essais à visée thérapeutique – jusqu'à maintenant testés chez l'animal de laboratoire – commencent à se développer chez l'homme avec quelques cas rapportés récents de transplantation de microbiote intestinal efficace dans le traitement de l'insulinorésistance.

Dans les années à venir, on peut penser que des tests moléculaires permettront de définir rapidement et facilement le microbiote des patients. Ainsi, en fonction de la diversité de leur génome bactérien, facteur influençant l'efficacité de

l'intervention diététique et la survenue de complications métaboliques, de leur entérotipe, chaque patient obèse pourrait avoir une prise en charge spécifique.

Bibliographie

1. PENDERS J, THIJS C, VINK C *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006;118:511-521.
2. AJSLEV T, ANDERSEN C, GAMBORG M *et al.* Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes*, 2011;35:522-529.
3. CHO I, YAMANISHI S, COX L *et al.* Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, 2012;488:621-626.
4. TRASANDE L, BLUSTEIN J, LIU M *et al.* Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes*, 2012.
5. BACKHED F, DING H, WANG T *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS*, 2004;101:15718-15723.
6. YATSUNENKO T, REY FE, MANARY MJ *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012;986:222-227.
7. TURNBAUGH PJ, LEY RE, MAHOWALD MA *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006;444:1027-1031.
8. CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007;56:1761-1772.
9. CANI PD, HOSTE S, GUIOT Y *et al.* Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br J Nutr*, 2007;98:32-37.
10. WU G, CHEN J, HOFFEMAN C *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011;334:105-108.
11. COTILLARD A, KENNEDY SP, KONG LC *et al.* Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 2013;500:585-588.
12. CANI PD, JOLY E, HORSMANS Y *et al.* Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*, 2006;60:567-572.
13. VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M *et al.* Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013;368:407-415.
14. VRIEZE A, VAN NOOD E, HOLLEMAN F *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 2012;143:913-916.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Bronchiolite aiguë du nourrisson : doit-on généraliser les nébulisations de sérum adrénaliné ?

RÉSUMÉ : La bronchiolite aiguë du nourrisson est une infection virale aiguë des voies respiratoires définie par une dyspnée expiratoire, un *wheezing* audible et des sibilants à l'auscultation. De nombreux virus dont le virus respiratoire syncytial (VRS) sont responsables d'épidémies hivernales de bronchiolite aiguë.

La susceptibilité de l'hôte joue probablement un rôle et explique à la fois la variabilité de la sévérité clinique et la récurrence des épisodes de bronchiolite aiguë, qui pose le problème du diagnostic différentiel avec "l'asthme du nourrisson".

Cette ambiguïté explique pourquoi il est encore fréquent dans nombre de services d'Urgences de tenter des nébulisations de sérum adrénaliné, alors que les méta-analyses concluent à leur inefficacité.



→ J.-C. MERCIER, J. CHAHINE,
M. DESMAREST,
F. CHERFIOUI, J. LE GAL,
L. TITOMANLIO

Service des Urgences pédiatriques,
Hôpital Robert-Debré, Assistance
publique-Hôpitaux de Paris et
Université Paris Diderot, Sorbonne
Paris Cité, PARIS.

La bronchiolite aiguë du nourrisson est une infection virale des voies respiratoires caractérisée par une dyspnée à prédominance expiratoire qui peut s'associer à une polypnée, à des signes de lutte respiratoires, à un *wheezing* audible à distance, à des râles sibilants ou crépitants à l'auscultation. Elle est généralement précédée d'une rhinopharyngite 48 à 72 h auparavant. L'évolution est très variable, allant de la forme bénigne prise en charge en ambulatoire à une forme plus sévère caractérisée par une détresse respiratoire aiguë nécessitant une hospitalisation brève en Unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD), ou plus prolongée en service de Pédiatrie générale, voire en Unité de surveillance continue (USC) ou de réanimation.

De multiples virus respiratoires peuvent être responsables de bronchiolite aiguë. Le plus fréquent est le VRS. Dans une étude prospective de 4 ans

sur trois comtés américains, le VRS a été recherché chez tous les enfants < 5 ans consultant aux urgences ou chez le praticien pour infection respiratoire : le VRS était isolé chez 20 % des nourrissons hospitalisés, 18 % des nourrissons consultant aux urgences et chez 15 % des nourrissons consultant chez le médecin traitant. Le taux annuel d'hospitalisations liées au VRS était de 17 % nourrissons < 6 mois et de 3 % enfants < 5 ans. Le taux de consultations annuelles aux Urgences pédiatriques était de 55 % nourrissons < 6 mois et de 28 % enfants < 5 ans et en Pédiatrie ambulatoire respectivement de 132 % nourrissons < 6 mois et de 80 % enfants < 5 ans [1]. En France, l'Institut national de veille sanitaire (INVS) estime que la bronchiolite aiguë touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons [2]. À l'échelon mondial, le nombre annuel d'infections à VRS était estimé à 33,8 millions d'enfants < 5 ans dont 3,4 millions d'hospitalisation et entre 66 000 et 199 000 décès dont 99 %

REVUES GÉNÉRALES

Pneumopédiatrie

survenaient dans les pays en voie de développement [3].

La bronchiolite aiguë est caractérisée par une inflammation aiguë, un œdème et une nécrose des cellules épithéliales des voies respiratoires de petit calibre, une augmentation de la production de mucus et un bronchospasme [4]. C'est pourquoi de multiples traitements ont été proposés tels que la nébulisation de bronchodilatateurs avec ou sans sérum salé hypertonique, la corticothérapie inhalée ou systémique et la kinésithérapie respiratoire. Les méta-analyses les plus récentes concluent à l'inefficacité de toutes ces thérapeutiques, bien que leurs conclusions soient limitées par les petits effectifs traités et l'hétérogénéité des protocoles et des critères de jugement utilisés. Rajoute à la confusion le fait que les signes respiratoires puissent persister pendant 2 à 3 semaines après une bronchiolite aiguë [5], que les parents inquiets devant cette toux persistante multiplient les consultations médicales. Enfin, la multiplicité des virus respiratoires peut expliquer qu'un nourrisson puisse présenter plusieurs bronchiolites aiguës rapprochées et ainsi ne pas correspondre au consensus professionnel que "3 bronchiolites = un asthme du nourrisson" qui justifierait alors d'un traitement bronchodilatateur inhalé et d'une corticothérapie par voie orale et/ou inhalée [6].

Bien distinguer bronchiolite aiguë et "asthme du nourrisson"

L'interrogatoire doit tenir compte de l'âge de l'enfant, des antécédents personnels ou familiaux d'atopie (eczéma, asthme, allergies), d'un éventuel tabagisme passif et de l'environnement socio-familial de l'enfant (fratrie, crèche). La lecture du carnet de santé doit repérer les épisodes de rhinopharyngite/bronchiolite et vérifier les vaccinations.

Points					
Variable	0	1	2	3	4
Wheezing					
Inspiration	Aucun	Partiel	Complet		
Expiration	Aucun	Fin expir.	1/2	3/4	Complet
Champs pulmonaires	Aucun	< 2 de 4	> 3 de 4		
Rétractions					
Supraclaviculaire	Aucun	Faible	Modéré	Marqué	
Intercostal	Aucun	Faible	Modéré	Marqué	
Sous-costal	Aucun	Faible	Modéré	Marqué	

Le *Respiratory Assessment Change Score*, mesuré 1 h après l'intervention, ajoute au score RDAI 0 point pour un changement de la fréquence respiratoire < 5 % et 1 point pour une augmentation (aggravation) de la FR, et soustrait 1 point pour une diminution (amélioration) de la FR entre 5 et 15 % de sa valeur initiale.

TABLEAU 1 : *Respiratory Distress Assessment Instrument* (RDAI) [8].

- Tout premier épisode de dyspnée sifflante avant l'âge d'un an doit être considéré comme une bronchiolite aiguë du nourrisson.
- En cas de deuxième épisode distinct de dyspnée sifflante avant l'âge d'un an, l'hypothèse d'un "asthme du nourrisson" peut être évoquée si on retrouve des antécédents personnels ou familiaux d'atopie.
- En cas de troisième épisode bien distinct de dyspnée sifflante, considérer qu'il s'agit bien d'un "asthme du nourrisson". En pratique, les enfants > 12 mois présentant une dyspnée sifflante ont un tableau plus proche de "l'asthme du nourrisson", ce que confirme le suivi longitudinal de cohortes d'enfants à risque [7].

Ainsi, la question posée "doit-on généraliser les nébulisations de sérum adrénaline dans la bronchiolite aiguë?" nécessite au préalable que l'on ait une claire définition de celle-ci.

Toute thérapeutique doit être évaluée par des critères objectifs

Tous les essais cliniques évaluant une thérapeutique ont utilisé un critère de

jugement objectif tel que le *Respiratory Assessment Change Score* (RACS) mesuré 1 heure après l'intervention thérapeutique et qui consiste à évaluer l'évolution du *Respiratory Distress Assessment Instrument* (RDAI) et de la fréquence respiratoire exprimée en pourcentage (une modification de la FR < 5 % est comptée pour 0 et entre 6 et 15 % pour 1). Le RDAI donne 8 points au *wheezing* et 9 points pour les rétractions (**tableau 1**) [8].

En routine clinique, les critères de jugement de l'efficacité d'une thérapeutique sont assez subjectifs sinon approximatifs. Aussi, l'expérience clinique ne peut valablement juger de l'efficacité d'une thérapeutique telle que la nébulisation de sérum adrénaliné sans utiliser un score objectif évalué à un temps donné (généralement 1 h) après l'initiation de la thérapeutique.

Doit-on utiliser des bronchodilatateurs inhalés ?

La justification de leur utilisation repose sur l'idée qu'une partie du syndrome obstructif bronchiolaire est liée à un bronchospasme. Plusieurs molécules ont été évaluées, principalement de la famille des β_2 -mimétiques (salbutamol, albuterol, terbutaline,

etc.) ou des adrénériques (adrénaline, épinéphrine). Une méta-analyse de la *Cochrane Database Review*, publiée en juin 2014, a inclus trente essais cliniques comportant 1 992 nourrissons < 1 an avec une bronchiolite aiguë [9].

Dans 10 études concernant des patients ambulatoires et 11 études concernant des patients hospitalisés, la saturation pulsée en oxygène n'augmentait pas avec les bronchodilatateurs (différence moyenne $\Delta -0,43$; IC 95 % $-0,92$ à $0,06$; $n = 1\ 242$). Le traitement bronchodilatateur ambulatoire ne réduisait pas le taux des hospitalisations (11,9 % dans le groupe traité vs 15,9 % dans le groupe placebo, RR 0,75; IC 95 % 0,46 à 1,21; $n = 710$). Le traitement bronchodilatateur en hospitalisation ne diminuait pas la durée d'hospitalisation ($\Delta 0,06$; IC 95 % $-0,27$ à $0,39$; $n = 349$).

Dans les neuf essais ambulatoires, le score clinique moyen diminuait un peu avec les bronchodilatateurs ($\Delta -0,42$; IC 95 % $-0,79$ à $-0,06$), mais la significativité était d'importance clinique questionnable; tandis que dans les huit essais chez des enfants hospitalisés, il n'était observé aucune modification. L'analyse des sous-groupes traités par nébulisation de salbutamol (ou albuterol) chez les patients ambulatoires ne montraient en particulier aucun effet sur la saturation pulsée en oxygène ($\Delta -0,19$; IC 95 % $-0,59$ à $0,21$; $n = 572$), sur le score clinique ($\Delta -0,36$; IC 95 % $-0,83$ à $0,11$; $n = 532$), ou les hospitalisations (RR 0,77; IC 95 % 0,44 à 1,33; $n = 404$).

Les conclusions des auteurs étaient que les nébulisations de bronchodilatateurs tels que le salbutamol (ou albuterol) n'amélioreraient pas l'oxygénation et ne réduisaient ni les admissions ni la durée des hospitalisations. Étant donné les effets indésirables rapportés de tachycardie, de désaturation transitoire en oxygène (par aggravation des rapports ventilation/perfusion) et

de tremblements, outre les coûts excessifs de ces médicaments, les nébulisations de bronchodilatateurs n'ont en fait aucune indication dans le traitement de la bronchiolite aiguë.

Doit-on utiliser des nébulisations de sérum adrénaliné ?

L'idée que l'adrénaline (ou épinéphrine) aurait un effet additionnel sur l'œdème bronchique par son effet $\alpha 1$ veinoconstricteur a conduit à de multiples essais qui ont fait l'objet également d'une méta-analyse un peu plus ancienne [10]. Ont été inclus 19 études (2 256 enfants). L'adrénaline vs placebo chez des enfants traités en ambulatoire a montré une réduction significative des admissions à J1 (RR 0,67; IC 95 % 0,50-0,89) mais pas à J7 du passage aux urgences. Il n'y avait aucune différence en termes de durée d'hospitalisation, mais les enfants recevant de l'adrénaline avaient une durée d'hospitalisation plus courte par comparaison au salbutamol ($\Delta -0,28$; IC 95 % $-0,46$ à $-0,09$). En fait, le poids dans cette méta-analyse d'un large essai thérapeutique – comparant de façon factorielle une combinaison de nébulisations de sérum adrénaliné et d'une corticothérapie orale prolongée et montrant une diminution significative des admissions dans les 7 jours suivant l'initiation du traitement – est tel qu'il était conclu à la supériorité de l'adrénaline par rapport au placebo sur des critères de jugement à court terme.

Avant de conclure ainsi, il est important de rapporter le protocole utilisé, les critères de jugement retenus et d'analyser les résultats publiés de cet essai pivot [11]. Dans cet essai multicentrique (8 services d'Urgences pédiatriques canadiens), randomisé contre placebo et en double insu, 800 nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois ont été assignés au hasard entre quatre groupes.

Le premier groupe recevait deux nébulisations de 3 mL d'adrénaline à 1 %, soit 3 mg, administrés à 30 minutes d'intervalle et un total de 6 doses orales de dexaméthasone (1,0 mg/kg aux urgences, suivi de 5 doses de 0,6 mg/kg/j). Le deuxième groupe recevait la nébulisation d'adrénaline et un placebo oral. Le troisième recevait une nébulisation de placebo (3 mL de sérum physiologique) et la dexaméthasone orale, tandis que le quatrième recevait les deux placebos.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une hospitalisation dans les 7 jours suivant l'inclusion dans l'essai (mais les critères d'hospitalisation n'étaient pas précisés). À J7 post-inclusion, 34/199 (17,1 %) dans le groupe épinéphrine-dexaméthasone, 47/198 (23,7 %) dans le groupe épinéphrine, 51/199 (25,6 %) dans le groupe dexaméthasone et 53/201 (26,4 %) dans le groupe placebo avaient été admis à l'hôpital.

Dans l'analyse non ajustée pour de multiples comparaisons, seul le groupe des enfants traités par nébulisation d'épinéphrine et dexaméthasone orale avait été moins hospitalisé (RR 0,65; IC 95 % 0,45-0,95; $p = 0,02$). Mais quand l'analyse était ajustée pour des comparaisons multiples, le résultat n'était plus significatif. Ce qui est remarquable est que la communauté médicale n'ait retenu que la conclusion de l'article: "Chez les nourrissons avec bronchiolite aiguë traitée aux urgences pédiatriques, un traitement combinant nébulisation d'adrénaline et dexaméthasone orale peut réduire significativement les hospitalisations" et non pas le résultat ajusté qui est non significatif.

En 2013, il était publié un nouvel essai multicentrique (8 départements de Pédiatrie en Norvège), randomisé contre placebo et en double insu, comparant 2 à 2 la nébulisation d'adrénaline racémique (10 mL dissous dans

REVUES GÉNÉRALES

Pneumopédiatrie

POINTS FORTS

- ➔ La bronchiolite aiguë touche chaque hiver environ 30 % des nourrissons < 1 an.
- ➔ Le virus le plus fréquent est le VRS, mais de multiples virus (rhinovirus, parainfluenza, adénovirus, métapneumovirus, etc.) donnent le même tableau clinique.
- ➔ Une susceptibilité individuelle aux virus respiratoires est probable, génétique (atopie familiale ou personnelle) mais aussi épigénétique (tabagisme passif, pollution atmosphérique, conditions climatiques). Celle-ci pourrait expliquer la variabilité interindividuelle évolutive, allant d'un simple rhume avec *wheezing* à une détresse respiratoire aiguë nécessitant un support respiratoire.
- ➔ La bronchiolite aiguë est caractérisée par une inflammation aiguë, un œdème et une nécrose des cellules épithéliales des voies respiratoires de petit calibre associés à une augmentation de la production de mucus et à un bronchospasme.
- ➔ C'est pourquoi de multiples traitements ont été proposés tels que la nébulisation de bronchodilatateurs avec ou sans sérum salé hypertonique, la corticothérapie inhalée ou systémique et la kinésithérapie respiratoire.
- ➔ Les méta-analyses concluent à l'inefficacité des nébulisations de bronchodilatateurs dont l'adrénaline tant sur les scores cliniques que sur l'oxygénation, tant sur les admissions que sur la longueur d'hospitalisation. Néanmoins, leur valeur est limitée par les faibles effectifs traités, l'hétérogénéité des protocoles et des critères de jugement.
- ➔ Si la plupart des essais cliniques ont inclus principalement des nourrissons > 1 an présentant une première bronchiolite aiguë, il est difficile de différencier de bronchiolites aiguës répétées du fait de la multiplicité des virus respiratoires d'un "asthme du nourrisson" pour lequel il existe un consensus professionnel pour utiliser des bronchodilatateurs inhalés et une corticothérapie inhalée ou systémique.

du sérum physiologique de façon à former une solution de 20 mg/mL) contre placebo (sérum physiologique) selon un mode d'inhalation fixe (toutes les 2 heures) ou à la demande. La posologie d'adrénaline nébulisée était ajustée au poids : 0,10 mL (2 mg) pour ceux pesant < 5 kg ; 0,15 mL (3 mg) pour ceux pesant de 5 à 6,9 kg ; 0,20 mL (4 mg) pour ceux pesant de 7 à 9,9 kg ; et 0,25 mL (5 mg) pour ceux pesant > 10 kg et diluée dans 2 mL de sérum physiologique. 404 nourrissons étaient inclus à un âge moyen de 4,2 mois.

Les durées d'hospitalisation, d'oxygénation, d'alimentation nasogastrique

ou d'assistance respiratoire et l'amélioration relative du score clinique utilisé (différent du RDAI) étaient similaires pour les enfants traités par nébulisation d'adrénaline racémique ou de sérum physiologique.

En revanche, le groupe traité à la demande avait par comparaison au groupe traité toutes les 2 heures une durée moindre d'hospitalisation (47,6 h [IC 95 % 30,6-64,6] vs 61,3 h [IC 95 % 45,4-77,2] ; $p = 0,01$) ainsi qu'une utilisation moindre d'oxygénothérapie (38,3 % vs 48,7 % ; $p = 0,04$), d'assistance respiratoire (4,0 % vs 10,8 % ; $p = 0,01$) et de traitements inhalés (12,0 vs 17,0 ; $p < 0,001$).

Les auteurs concluaient alors que la nébulisation d'adrénaline racémique n'était pas plus efficace que celle de sérum physiologique. En revanche, une stratégie de nébulisation à la demande apparaissait supérieure à celle d'une nébulisation à intervalles fixes, comme si "moins on en faisait, mieux c'était"...

Doit-on utiliser des nébulisations de sérum salé hypertonique combiné avec des bronchodilatateurs et notamment de l'adrénaline ?

La déception apportée par les essais précédents a fait suite à un large engouement de la communauté médicale pour l'utilisation de nébulisations de sérum salé hypertonique, associées ou non à des bronchodilatateurs comme l'adrénaline. Autant il a été démontré que les aérosols de sérum salé hypertonique augmentent clairement la mobilité mucociliaire chez les sujets sains et asthmatiques [12] et les patients avec mucoviscidose [13], autant le rationnel pour l'utiliser dans la bronchiolite aiguë semble moins solide. L'infection à VRS entraîne une augmentation du rapport mucus/eau secondaire à la sécrétion de mucus qui serait responsable d'une déshydratation de la surface liquidienne des voies aériennes. L'inhalation de sérum salé hypertonique augmente le transport mucociliaire.

Plusieurs essais cliniques ont été menés, et leurs données analysées par une méta-analyse assez récente de la *Cochrane Collaboration* [14]. La méta-analyse a retenu onze essais comportant 1 090 nourrissons avec une bronchiolite aiguë modérément sévère (65 patients ambulatoires – un essai ; 525 patients aux urgences – quatre essais ; 500 patients hospitalisés – cinq essais). Un total de 560 nourrissons a reçu le sérum salé hypertonique (à 3 % $n = 503$ et à 5 % $n = 57$). Les patients traités par nébulisation de sérum

salé hypertonique à 3 % avaient une durée d'hospitalisation significativement plus courte que ceux recevant une nébulisation de sérum physiologique ($\Delta -1,15$ jours; IC 95 % $-1,49$ à $-0,82$; $p < 0,00001$). Mais quatre essais menés aux urgences pédiatriques ne montraient aucun effet à court terme (30 à 120 minutes). Aussi, il était conclu que la nébulisation de sérum salé hypertonique à 3 % réduisait la durée d'hospitalisation chez les enfants hospitalisés pour une bronchiolite aiguë non sévère et améliorait le score de sévérité clinique, à la fois chez des enfants ambulatoires et hospitalisés.

Depuis cette méta-analyse, deux nouveaux essais randomisés viennent d'être publiés en ligne. Le premier n'a inclus que 31 enfants dans chaque bras et testait le RACS 1 h après l'intervention [15]. Le groupe traité par sérum salé hypertonique était moins bien amélioré par rapport au groupe témoin. Le deuxième a inclus 197 enfants traités par nébulisation de sérum physiologique et 211 dans le groupe traité par nébulisation de sérum salé hypertonique, à raison de trois nébulisations aux urgences et toutes les 8 heures pendant toute la durée de l'hospitalisation [16]. Le pourcentage d'hospitalisation était de 28,9 % dans le groupe traité par nébulisations de sérum salé hypertonique et de 42,6 % dans le groupe traité par nébulisations de sérum physiologique. En revanche, la durée d'hospitalisation n'était pas significativement différente ($3,16 \pm 2,11$ vs $3,92 \pm 5,24$ jours; $p = 0,24$). Aussi il était conclu que la nébulisation de sérum salé hypertonique diminuait les admissions à l'hôpital.

Là encore, on ne dispose pas d'essai clinique ayant inclus un nombre suffisant de patients. Nous devons attendre les résultats publiés de l'essai français nommé "Guérande" qui a inclus, en 2012 et en 2013, près de 800 nourrissons avec une première bronchiolite aiguë.

Conclusion

Depuis que les recommandations de l'Académie américaine de Pédiatrie ont été publiées en 2006, le traitement de la bronchiolite aiguë reste avant tout symptomatique et doit se limiter à une désobstruction nasale à la demande, à un fractionnement des repas, à un proclive dorsal à 30 % (réalisé avec un harnais de sécurité), à une oxygénothérapie si nécessaire pour obtenir une $SpO_2 > 90-92$ % et une surveillance rapprochée de la fréquence respiratoire, des signes de lutte (utilisant des scores validés) et de la vigilance afin de décider un transfert si nécessaire vers une USC pour la mise en œuvre d'une assistance respiratoire (CPAP ou VNI) [17]. À ce stade, on ne peut que déconseiller toute nébulisation par salbutamol ou par adrénaline, corticothérapie inhalée ou systémique, voire nébulisation de sérum salé hypertonique en dehors d'un essai clinique multicentrique et randomisé contre placebo avec une évaluation en double insu. Malheureusement, la force des habitudes est telle que l'application des consensus ne change pas toujours les prises en charge fondées sur des convictions personnelles en des prises en charge fondées sur les preuves (*evidence-based medicine*), même aux États-Unis où l'utilisation des nébulisations de bronchodilatateurs atteint encore 50 % [18]. Les dernières recommandations de l'*American Academy of Pediatrics* déconseillent la nébulisation de bêta-mimétiques ou d'adrénaline dans le traitement de la bronchiolite [19].

Bibliographie

- HALL CB *et al.* The burden of respiratory syncytial virus infections in young children. *N Engl J Med*, 2009;360:588-598.
- <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Bronchiolite/Situation-epidemiologique-de-la-bronchiolite-en-France-metropolitaine>
- NAIR H *et al.* Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in Young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:1545-1555.

- AAP subcommittee on Diagnosis and Management of bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2006;118:1774-1793.
- PETRUZZELLA FD *et al.* Duration of illness in infants with bronchiolitis evaluated in the Emergency Department. *Pediatrics*, 2010;126:285-290.
- Société Pédiatrique de Pédiatrie et d'Allergologie. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : diagnostic, prise en charge et traitement en dehors des épisodes aigus. HAS. Mars 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/asthme_de_l'enfant-de_moins_de_36_mois_-_recommandations.pdf
- MARTINEZ FD *et al.* Asthma and wheezing in the first years of life. *N Engl J Med*, 1995;332:133-138.
- LOWELL DI *et al.* Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*, 1987;79:939-945.
- GADOMSKI AM *et al.* Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; Issue 6:CD001266.
- HARTLING L *et al.* Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011; Issue 6:CD003123.
- PLINT AC *et al.* for Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med*, 2009;360:2079-2089.
- DAVISKAS E *et al.* Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *Eur Resp J*, 1996;9:725-732.
- ELKINS MR *et al.* A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 2006;354:229-240.
- ZHANG L *et al.* Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, Issue 7, CD006458.
- WU S *et al.* Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* online May 26, 2014.
- FLORIN TA *et al.* Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the Emergency Department. A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* online May 26, 2014.
- VERSTRAETE M *et al.* Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson de moins de 1 an : actualisation et consensus médical au sein des hôpitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO). *Arch Pédiatr*, 2014;21:53-62.
- PARIKH K *et al.* Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. *Pediatrics*, 2014;133:e1-e7.
- RALSTON SL *et al.* Clinical Practice guideline: the diagnosis, management and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2014;134:e1474-e1502.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Dyschésie du nourrisson : prévalence et évolution

KRAMER EAH *et al.* Defecation patterns in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2014;0:1-4.

La dyschésie anorectale du nourrisson est définie, selon les critères de ROME III, par des efforts de poussée importants avec pleurs pendant au moins 10 minutes avant l'émission d'une selle normale ou molle chez un enfant de moins de 6 mois bien portant. Ces nourrissons ont souvent plusieurs selles par jour. La symptomatologie serait due à un défaut de coordination entre l'augmentation de la pression abdominale précédant la défécation et la relaxation du plancher pelvien. Les symptômes commencent le plus souvent dans les premiers mois de vie et se résolvent spontanément en quelques semaines.

Le but de l'étude était d'évaluer la prévalence et l'évolution de la dyschésie anorectale du nourrisson, données inconnues contrairement aux autres troubles fonctionnels gastro-intestinaux du nourrisson, et de voir si cette symptomatologie était associée à un risque de constipation ultérieure.

Des nouveau-nés biens portants ont été inclus de façon prospective de septembre à novembre 2003 selon les critères suivants : terme ≥ 37 SA, poids de naissance ≥ 2500 g, hospitalisation postnatale ≤ 2 jours, absence de lésions congénitales, de troubles métaboliques ou d'allergie aux protéines de lait de vache. Après inclusion, les parents remplissaient un questionnaire concernant l'alimentation et les conditions de défécation de leur enfant à 1, 3 et 9 mois. Des critères de ROME III modifiés ont été établis en considérant le diagnostic possible chez des enfants jusqu'à 9 mois et en prenant en compte un aspect rouge du visage lors de l'effort de poussée, avec ou non émission d'une selle.

Sur les 1 292 enfants ayant pu être inclus, 600 n'ont présenté aucun trouble de la défécation au cours de la période étudiée, et ont formé le groupe contrôle. Les enfants utilisant des laxatifs ou répondant aux critères diagnostiques d'une constipation fonctionnelle n'ont pas été pris en compte pour l'analyse. Selon les critères de ROME III, on retrouvait une dyschésie à 1 mois et 3 mois respectivement chez 51 (3,9 %) et 11 (0,9 %) patients. À l'âge de 9 mois, le diagnostic était encore posé chez 0,9 % des enfants, mais non pris en compte car les enfants étaient âgés de plus de 6 mois. Sur les 51 patients symptomatiques à 1 mois, 1 seul avait encore une dyschésie à 3 mois et aucun à 9 mois. Avec les critères modifiés de ROME III, le diagnostic était porté à 1, 3 et 9 mois chez respectivement 223 (17,3 %), 84 (6,5 %) et 74 (5,7 %) enfants.

Les critères démographiques des enfants et parents n'étaient pas différents entre les patients dyschésiques et les contrôles.

Parmi les 1 292 enfants, le diagnostic de constipation fonctionnelle définie par les critères de ROME III (1 à 3 selles dures ou moins par semaine) était porté chez 0,8 %, 1,5 % et 2,3 % respectivement à 1, 3 et 9 mois. Parmi les enfants avec une dyschésie à 1 mois, 6 % avaient une constipation fonctionnelle à 9 mois.

Ce travail prospectif retrouve, selon les critères établis par la classification de ROME III, qu'une dyschésie anorectale du nourrisson est rare, et que sa prévalence diminue entre 1 et 3 mois. Les auteurs proposent une définition élargie prenant en compte les enfants jusqu'à l'âge de 9 mois, et retrouvent ainsi une augmentation de la prévalence de ce trouble. Ils confirment cependant qu'aucune relation n'existe entre une dyschésie anorectale et l'apparition d'une constipation ultérieure. La dyschésie s'améliore spontanément sans traitement spécifique, la prescription de laxatif est inutile.

Impact d'une infection congénitale à HHV-6 sur le développement neurologique du nourrisson

CASERTA MT *et al.* Early developmental outcomes of children with congenital HHV-6 infection. *Pediatrics* 2014;134:1111-1118.

L'embryogenèse est une période cruciale pour le développement neurologique de l'enfant. Des facteurs environnementaux, comme des virus, peuvent affecter ce processus ; c'est le cas notamment des infections congénitales à CMV responsables d'une atteinte neurologique plus ou moins sévère ainsi que de déficits sensoriels. Le virus HHV-6, pouvant être séparé en type A et B, appartient à la famille des herpès virus. Il est étroitement lié au CMV et affecte les jeunes enfants, contaminés le plus souvent par voie oropharyngée par des adultes asymptomatiques. Les signes cliniques en rapport avec l'infection sont souvent frustrés et non spécifiques, limités à un état fébrile fugace ou plus rarement associés à une éruption roséoliforme. Après la primo-infection, le virus reste à l'état latent, en particulier dans le système nerveux central. On estime qu'environ 0,99 % des nouveau-nés présenteraient une infection congénitale à HHV-6. Le mécanisme de transmission est, dans la majorité des cas, en rapport avec une hérédité mendélienne suite à l'intégration du virus dans le génome humain (ciHHV-6), ou dû à un passage transplacentaire d'une infection maternelle à HHV-6.

Le but de ce travail était de déterminer si une infection congénitale à HHV-6 avait un impact sur le développement neurologique et sensoriel précoce de l'enfant.

Il s'agit d'une étude prospective cas-témoins, réalisée entre 2003 et 2007, évaluant en double aveugle le développement neurologique de l'enfant. Des tests spécifiques

Immunisation active des enfants à partir de l'âge de 2 mois, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C. L'utilisation de NeisVac doit suivre les recommandations officielles.

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique (22/04/2014). Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM) – Recommandations générales La vaccination systématique avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué est recommandée pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois (co-administration possible avec la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole). Durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus est aussi recommandée avec un vaccin méningococcique C conjugué selon le même schéma vaccinal à une dose. <http://www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html>

Quand rôde la méchante méningite C il faut une protection solide



NeisVac **Conçu** pour être plus fort que la méningite C

Seul vaccin méningococcique polysidique (de-o-acétylaté) du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (adsorbé)

NEISVAC, suspension injectable en seringue préremplie. **Vaccin méningococcique polysidique du groupe C (conjugué ; adsorbé).** **COMPOSITION.** Une dose (0,5 ml) contient : Polyoside (de-O-acétylaté) de *Neisseria meningitidis*, groupe C (souche C11) 10 microgrammes, conjugué à de l'anatoxine tétanique. 10-20 microgrammes et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté : 0,5 mg Al³⁺. **Excipients :** Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. **Indications thérapeutiques :** NEISVAC est indiqué pour l'immunisation active des enfants à partir de l'âge de 2 mois, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C. L'utilisation de NEISVAC doit suivre les recommandations officielles. **Posologie* :** Primovaccination : Nourrissons à partir de 2 mois jusqu'à 12 mois : Deux doses, de 0,5 ml chacune, doivent être administrées avec un intervalle d'au moins deux mois. Enfants âgés de plus de un an, adolescents et adultes : une dose unique de 0,5 ml. Doses de rappel : Il est recommandé qu'une dose de rappel soit administrée après la primovaccination effectuée chez les nourrissons de moins de 12 mois. **Mode d'administration* :** Par IM. Le vaccin ne doit pas être administré par voie SC ou IV. NEISVAC ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins dans la même seringue. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du vaccin, y compris l'anatoxine tétanique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de NEISVAC doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* :** Traitement médical approprié et immédiat en cas de réaction anaphylactique. Surveillance du patient pendant la durée appropriée après vaccination. NEISVAC NE DOIT EN AUCUN CAS ÊTRE INJECTÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE. Évaluer avec précaution le bénéfice/risque des personnes ayant des problèmes de coagulation en raison du risque de saignement au niveau du point d'injection. Aucune donnée disponible sur l'administration sous-cutanée, par conséquent le risque de toxicité ou de baisse de l'efficacité est inconnu. Risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72h lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée. Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 milligrammes) par dose, c'est-à-dire, qu'il est essentiellement « sans sodium ». Pas de données disponibles sur l'utilisation du vaccin dans le contrôle d'une épidémie. L'évaluation risque-bénéfice d'une vaccination dépend de l'incidence de l'infection par les sérogroupes C de *N. meningitidis* dans une population donnée avant introduction d'un programme élargi de vaccination. Différer la vaccination chez les patients présentant des maladies aiguës (avec ou sans fièvre) qui pourraient être aggravées par des éventuels effets indésirables dus au vaccin. Chez les sujets immunodéprimés (par ex., en raison d'une maladie génétique ou d'un traitement immunosuppresseur), ce vaccin peut ne pas induire la production d'anticorps protecteurs après vaccination. Les sujets présentant un déficit en fractions du complément et les sujets présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique pourraient développer une réponse immunitaire aux vaccins méningococciques C conjugués ; cependant, le degré de protection qui serait acquis est inconnu. Bien que des symptômes de type méningé tels que raideur / douleur de la nuque ou photophobie aient été rapportés, le vaccin ne provoque pas de méningite à méningocoque C. Par conséquent, la vigilance clinique quant à la possibilité d'une méningite coïncidente doit être maintenue. L'immunisation obtenue ne remplace pas l'immunisation classique contre le tétanos. NEISVAC ne protège que contre le groupe C de *Neisseria meningitidis* et ne peut pas prévenir totalement les maladies méningococciques du groupe C. Il ne protège pas contre les autres sérogroupes de *Neisseria meningitidis* ni d'autres micro-organismes responsables de méningite ou de septicémie. En cas d'apparition de pétéchies et/ou de purpura à la suite de la vaccination, l'étiologie devra être scrupuleusement étudiée. Pas de données sur l'utilisation de NEISVAC chez les adultes âgés de 65 ans et plus. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* :** Pas de mélange à d'autres vaccins dans la même seringue. Des sites d'injection séparés doivent être utilisés si plus d'un vaccin est administré. L'administration de NEISVAC en même temps (mais à des points d'injection séparés) que des vaccins contenant les antigènes suivants n'a pas réduit la réponse immunologique à ces antigènes lors d'essais cliniques : diphtérique et tétanique (DT), coquelucheux à germes entiers, coquelucheux acellulaires (aC), vaccins *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugués, vaccin poliomyélique inactivé (IPV), vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), vaccin pneumococcique conjugué (7-, 10- et 13-valents). L'administration concomitante de NEISVAC (schéma à 2 doses adapté aux nourrissons) et INFANRIX HEXA (DtaC-IPV-HBV-Hib) en primovaccination en 3 doses n'a pas montré d'interférence clinique pertinente dans la réponse à chaque antigène contenu dans le vaccin hexavalent. Des données spécifiques sur l'administration concomitante de NEISVAC et HEXAVAC (DtaC-IPV-HBV-Hib) en primovaccination en 3 doses a montré que les réponses vis-à-vis du vaccin hépatite B n'étaient pas satisfaisantes. Par conséquent, l'administration concomitante avec HEXAVAC n'est pas recommandée. Dans diverses études menées avec différents vaccins, l'administration concomitante de vaccins conjugués méningococciques du sérotype C avec des combinaisons contenant des composants coquelucheux acellulaires (avec ou sans virus poliomyéliquiques inactivés, antigène de surface de l'hépatite B ou antigènes Hib conjugués) a montré des moyennes géométriques des titres d'anticorps sériques bactéricides plus faibles comparativement aux administrations séparées ou aux co-administrations avec des vaccins coquelucheux à germes entiers. Les proportions de sujets qui atteignent des titres d'ASB d'au moins 1/8 ou 1/128 ne sont pas touchées. Actuellement, les conséquences potentielles de ces observations sur la durée de protection ne sont pas connues. Le taux de réponse immunitaire vis-à-vis de NEISVAC, administré un mois après le vaccin tétanique, était de 95,7% comparé à 100% lorsque les vaccins étaient administrés simultanément. La co-administration d'un vaccin oral rotavirus (vaccin RotãTeq), avec NEISVAC chez des nourrissons âgés de 3 et 5 mois (habituellement administrée au même moment que le vaccin DtaP-IPV-Hib), suivi d'une troisième dose de vaccin rotavirus, chez les mêmes nourrissons âgés approximativement de 6 mois, démontrent que la réponse immunitaire des deux vaccins n'est pas affectée. Cette co-administration présente un profil de sécurité satisfaisant. **Grossesse et allaitement* :** Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines* : Les effets indésirables suivants ont été identifiés de façon très fréquente (>1/10) au cours d'études cliniques conduites avec NEISVAC : • chez des nourrissons/jeunes enfants âgés de 2 mois à <18 mois (n=1266) : perte d'appétit, pleurs, sédation/somnolence, vomissement, irritabilité, fatigue, réactions au niveau du point d'injection (douleur/sensibilité, gonflement et érythème). • chez des enfants âgés de 3,5 ans à <18 ans (n=1911) et chez des adultes (n=130) : maux de tête, réactions au niveau du point d'injection (douleur/sensibilité, gonflement et érythème). **Surdosage* :** PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques* : VACCIN ANTI-MENINGOCOCCIQUE. Code ATC : J07AH. Propriétés pharmacocinétiques* : Données de sécurité préclinique* : DONNEES PHARMACEUTIQUES* : Durée de conservation : 42 mois. Précautions particulières de conservation* : Précautions particulières d'élimination et de manipulation* : NUMERO D'AMM : 3400936277397 : 0,5 ml de suspension en seringue préremplie (verre de type II) munie d'un opercule (caoutchouc bromobutyle) et d'un bouchon piston (caoutchouc bromobutyle) + 2 aiguilles. Boîte de 1. Conditions de prescription et de délivrance : Liste I - Prix : 23,59 € - Remb Sec. Soc. à 65% - Agréé Collectivités. EXPLOITANT : BAXTER S.A.S., 6, avenue Louis Pasteur 78310 MAUREPAS. Date de mise à jour du texte : Juillet 2013. *Pour une information complète, se reporter au RCP du produit disponible sur demande ou sur le site de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>). Vous souhaitez nous faire part de vos remarques sur la qualité de la Visite Médicale BAXTER SAS, vous pouvez nous contacter par e-mail à l'adresse France_affpharm@baxter.com. Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler BAXTER SAS au numéro suivant 01.34.61.51.41.