



### **LE DOSSIER :** **Autisme**

**Le billet d'Antoine Bourrillon**

**Séroconversions maternelles de toxoplasmose**

**Tolérance des corticoïdes inhalés : toutes les molécules se valent-elles ?**

**L'anorexie du nourrisson : quand recourir au pédopsychiatre ?**

**Diagnostic de la tuberculose : IDR et/ou tests interféron gamma ?**

**Utilisation de la colle biologique : pour quel type de plaies ?**

**Le rire du bébé, quatrième organisateur**



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 2015 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique (26/03/2015). Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM) – Recommandations générales

La vaccination 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 polysaccharidique (de-o-acétylaté) du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (adsorbé)



Pour accéder aux mentions légales du médicament, suivez ce lien <http://base-donnees-publique.medicament.gouv.fr> ou flashez ce code





# 17<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

**DPC  
en cours**

- Jeudi 31 mars 2016  
**Neurologie et  
développement  
de l'enfant**  
sous la présidence  
de B. Chabrol
- Vendredi 1<sup>er</sup> avril 2016  
**L'enfant et  
l'environnement :  
vraies et fausses idées**  
sous la présidence  
de B. Delaisi

**JEUDI 31 MARS ET VENDREDI 1<sup>er</sup> AVRIL 2016**

**PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES**

POSSIBILITÉ D'INSCRIPTION  
ET DE RÉGLEMENT EN LIGNE SUR :  
[www.jirp.info](http://www.jirp.info)



# PROTÉGEONS-LE\* DU VRS, PAS DES CÂLINS\*\*.



**SYNAGIS®**  
PALIVIZUMAB

Synagis® est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS : enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois, enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique. Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (Avis du 19/12/2007)

Pour plus d'informations, veuillez consulter les mentions légales de SYNAGIS® disponibles dans la rubrique « médicaments phares » du site internet <http://www.abbvie.fr>

\* Un bébé né fragile peut le rester \*\* La prévention de la bronchiolite aiguë du nourrisson est donc fondamentale. Elle repose actuellement, pour l'essentiel, sur des mesures générales, dans les familles et dans les structures de soins ambulatoires et hospitalières<sup>(1)</sup>

(1) ANAES. Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. Conférence de consensus. 2000

abbvie

## LE BILLET DU MOIS

## La Beauté fragile : un regard de tendresse



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

Paolo Guerriero est un jeune italien atteint du syndrome de Down. Il a grandi au sein d'une famille unie dans la sérénité et la joie de vivre. Il a passé son baccalauréat à Milan, et a été accueilli avec enthousiasme et admiration par un groupe d'artistes qui lui ont permis de créer sa première exposition. Il aime la nature (la campagne toscane) et la musique joyeuse (il joue dans la fanfare du village).

Il a été qualifié par le conservateur du musée du Dôme de Florence comme un *contemplatif de l'amour*. Sa dernière exposition avait pour titre "la Beauté fragile", et le catalogue qu'il m'a remis lorsqu'il est venu présenter ses œuvres dans notre hôpital était sous-titré : "*Un regard de tendresse*".

Lumineuse, joyeuse et apaisante tendresse que les enfants transmettent et peuvent recevoir.

À la fois fragile et assurée. Telle la beauté préservée des interrogations et des épreuves qui conduisent trop souvent les adultes dans leur marche inquiète à la recherche de repères de sérénité, de douceur et de beauté.

*"Velázquez, après 50 ans, ne peignait plus jamais une chose définie. Il errait autour des objets avec l'air et le crépuscule. Il surprenait dans l'ombre et la transparence des fonds, les palpitations colorées dont il faisait le centre invisible de sa symphonie silencieuse"*, écrivait le critique d'art Elie Faure.

J'ai eu la chance de découvrir les œuvres de Paolo Guerriero, animé par l'esprit d'une enfance lumineuse qu'il saura et pourra préserver des ombres.

*"La beauté sauvera le monde"*, écrivait Dostoïevski.

La pureté, les lumières, la sereine assurance des œuvres de ce jeune peintre "animé" nous ouvre des espaces oubliés qui peuvent encore nous maintenir debout.

PICOT

### 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. Joussemme, 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. Bami 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 : 3<sup>e</sup> trimestre 2015



Juin/  
Septembre 2015 #194

### ➔ LE BILLET DU MOIS

- 5** La Beauté fragile : un regard de tendresse  
A. Bourrillon

### ➔ LE DOSSIER Autisme

- 8** En pratique, on retiendra  
**9** Éditorial  
C. Joussemme  
**10** L'autisme : le poids des gènes  
K. Deiva  
**16** Qu'apportent les recommandations de la Haute Autorité de santé en matière de diagnostic et de prise en charge ?  
C. Joussemme, R. Buferne  
**21** Existe-t-il une prévention nutritionnelle de l'autisme chez la femme enceinte ?  
J.-P. Girardet

### ➔ REVUES GÉNÉRALES

- 25** Séroconversions maternelles de toxoplasmose : quoi de neuf en prénatal ?  
F. Kieffer, A. Renault

- 30** Tolérance des corticoïdes inhalés : toutes les molécules se valent-elles ?  
G. Lezmi

- 34** L'anorexie du nourrisson : quand recourir au pédopsychiatre ?  
M.-F. Le Heuzey

### ➔ REPÈRES PRATIQUES

- 38** Diagnostic de la tuberculose : IDR et/ou tests interféron gamma ?  
C. Delacourt  
**41** Utilisation de la colle biologique : pour quel type de plaies ?  
S. Cassier  
**44** Le rire du bébé, quatrième organisateur  
S. Sfez

### ➔ ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 46** Incidence et évolution à long terme des enfants ayant eu un accident vasculaire cérébral néonatal symptomatique

Caractéristiques et évolution à long terme des anévrismes systémiques après une maladie de Kawasaki  
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 14.

Image de couverture : © Dubova/shutterstock.com.

## LE DOSSIER Autisme

### EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

#### **L'autisme : le poids des gènes**

- ☞ La prévalence estimée pour l'autisme infantile est de 2 pour 1 000 personnes de moins de 20 ans.
- ☞ L'autisme et les troubles du spectre autistique sont des pathologies multifactorielles associant des facteurs environnementaux et génétiques.
- ☞ Le risque dans la fratrie d'avoir un TSA si un enfant est atteint est d'au moins de 25 à 50 fois supérieur par rapport à la population générale.
- ☞ Le syndrome de l'X fragile, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de macrocéphalie et autisme sont des maladies monogéniques fortement associées à la TSA.

#### **Qu'apportent les recommandations de la Haute Autorité de santé en matière de diagnostic et de prise en charge ?**

- ☞ Les recommandations de la HAS fournissent des repères importants concernant le diagnostic et la prise en charge des troubles envahissants du développement.
- ☞ La démarche diagnostique est précisée, et la nécessité d'une évaluation régulière est soulignée.
- ☞ Parmi les interventions éducatives et thérapeutiques, la place des approches comportementales est démesurée parmi d'autres approches dont l'efficacité doit être mieux démontrée.
- ☞ L'intérêt porté aux soins somatiques et les recommandations concernant les prescriptions médicamenteuses sont essentiels.
- ☞ La poursuite des recherches dans une véritable pluridisciplinarité et un esprit de dialogue sont à préconiser.

#### **Existe-t-il une prévention nutritionnelle de l'autisme chez la femme enceinte ?**

- ☞ Des anomalies du métabolisme ou du transport des folates dues à des polymorphismes génétiques de MTHFR ou à la présence d'autoanticorps antirécepteurs des folates sont fréquentes chez les enfants autistes.
- ☞ Ces anomalies augmentent le risque d'autisme et peuvent, dans certains cas, bénéficier d'une supplémentation en acide folique.
- ☞ Une supplémentation maternelle périconceptionnelle en acide folique peut, selon certaines études, diminuer d'environ 40 % le risque d'autisme chez les enfants à naître, principalement si l'enfant et/ou la mère sont porteurs du variant génétique prédisposant de MTHFR.
- ☞ Ces données permettent de recommander une supplémentation maternelle systématique en acide folique avant la conception puis pendant 8 semaines après, selon les modalités déjà préconisées dans le cadre de la prévention des défauts de fermeture du tube neural.

## LE DOSSIER

# Autisme

## Éditorial



→ **C. JOUSSEME**  
Service de Pédopsychiatrie,  
Fondation Vallée, GENTILLY.

Où en est-on en termes de recherches et de prises en charge de l'autisme aujourd'hui ? Vaste question qui déchire encore notre pays en 2015.

Cette pathologie fait vivre une telle souffrance aux enfants et aux familles qu'elle semble parfois faire perdre, à ceux qui s'y intéressent, le bon sens et l'ouverture d'esprit incontournables à sa compréhension !

Comment peut-on encore penser, par exemple, qu'il existerait un seul mode d'approche valide, aussi bien sur le plan de la prévention, du diagnostic ou de la prise en charge de l'autisme ? L'essentiel semble, au contraire aujourd'hui, pour les professionnels de tous bords, d'être capables de réarticuler en cohérence de multiples informations et connaissances, qui peuvent parfois apparaître anecdotiques ou même contradictoires, afin de mieux soutenir sur le long terme ces petits patients et leurs parents, et permettre que les capacités de chacun évoluent au mieux.

Ce dossier de *Réalités Pédiatriques* se veut donc "ouvert" sur le monde de l'autisme, un monde complexe et subtil, dans lequel vivent des enfants et des parents souvent en grande difficulté (et pas simplement des "cas"), qu'il nous faut avant tout considérer dans leur humanité fondamentale.

## LE DOSSIER Autisme

# L'autisme : le poids des gènes

**RÉSUMÉ :** Les troubles du spectre autistique (TSA) incluant l'autisme sont des entités neuropsychiatriques dont la prévalence a connu une augmentation durant ces dernières années. Ces pathologies étaient initialement considérées sans bases neurobiologiques, mais la mise en évidence d'anomalies génétiques dans des maladies rares fortement associées au TSA a permis des progrès significatifs dans la génétique de ces maladies.

En effet, il a été mis en évidence des gènes de susceptibilité qui peuvent parfois concourir à la compréhension des mécanismes neurobiologiques qui dysfonctionnent dans ces pathologies, ce qui pourrait permettre à l'avenir la mise en place de thérapies spécifiques.



→ K. DEIVA

Hôpitaux universitaires Paris-Sud,  
site Bicêtre, Service de Neurologie  
pédiatrique, LE KREMLIN-BICÊTRE.

**L**es troubles du spectre autistique (TSA) et l'autisme sont des maladies neurodéveloppementales qui se définissent par des troubles de l'interaction sociale associée à un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Les causes de ces maladies sont probablement multifactorielles, associant l'environnement et la génétique. Cependant, le rôle de la génétique prend de plus en plus d'importance, et l'autisme ainsi que les syndromes autistiques font partie d'un nombre restreint de maladies neuropsychiatriques pour lesquelles des progrès importants dans la découverte de gènes ont été réalisés. Dans ce travail, nous nous focaliserons sur les divers aspects génétiques des syndromes autistiques et de l'autisme.

### Définition

L'autisme faisant partie des troubles envahissants de développement ou trouble du spectre autistique (TSA) dont la définition est établie à partir

des critères spécifiques définis par la 4<sup>e</sup> édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) et la classification internationale des maladies (CIM-10). Il est caractérisé par un développement altéré, manifeste avant l'âge de 3 ans, avec une perturbation caractéristique du fonctionnement dans chacun des trois domaines suivants :

- altérations qualitatives des interactions sociales réciproques ;
- altérations qualitatives de la communication ;
- et comportement au caractère restreint, répétitif et stéréotypé.

En France, en 2009, la prévalence estimée pour l'autisme infantile est de 2 pour 1 000 personnes de moins de 20 ans, alors qu'elle était de 0,4/1 000 personnes dans les années 70, selon la définition de l'autisme à cette époque. Cette augmentation du nombre de personnes avec une TSA, observée aussi en Europe et en Amérique du Nord, est en partie expliquée par la modification des critères diagnostiques, l'amélioration du repérage par



SESSION INTERACTIVE

**Mardi  
13 octobre 2015  
de 12 h 30  
à 13 h 30**

**Le Laboratoire Gallia**  
vous invite à participer  
à une session interactive  
sur le thème :

**Nutrition après 1 an :  
comment éviter les  
erreurs nutritionnelles  
et renforcer  
l'immunité ?**



Expert : **Dr Marc Bellaïche**  
Gastro-pédiatre, hôpital Robert-Debré – Paris



Vous pouvez poser, dès  
à présent, **toutes vos questions**  
au Dr Marc Bellaïche et **vous inscrire**  
à cette session interactive sur le site :

**[www.jirp.info/laboratoiregalliachat](http://www.jirp.info/laboratoiregalliachat)**



Le Laboratoire Gallia reconnaît que le lait maternel est l'aliment idéal et naturel du nourrisson.  
BSA - RCS Villefranche-Tarare 301 374 922 – Mars 2015.  
Invitation réservée aux professionnels de santé.



## LE DOSSIER Autisme

les professionnels des troubles du spectre de l'autisme dans la population générale et le développement de services spécialisés.

Une prédominance masculine parmi les enfants ayant un autisme a été notée avec un *sex ratio* de 2:1 [1]. Le début de la maladie peut être observé dès 6 mois, mais le diagnostic est généralement porté vers 3 ans. Plusieurs facteurs de comorbidité peuvent être associés tels qu'un retard mental (40-80 %), un troubles du langage (50 %-60 %), une épilepsie (5-15 %), suggérant la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire.

### L'imagerie cérébrale

Bien qu'à la naissance les enfants ayant un TSA aient un périmètre crânien dans les normes, il a été noté que 15 % à 20 % d'entre eux développent vers l'âge de 2-3 ans une macrocéphalie [2], avec une augmentation du volume cérébral comparativement aux enfants contrôles [3]. Cette augmentation de volume cérébral tend ensuite à disparaître vers l'âge de 6-8 ans pour se stabiliser, et aucune augmentation n'est ensuite observée [4], suggérant que chez les enfants ayant un autisme, la maturation cérébrale est atypique avec une période précoce d'augmentation du volume cérébral puis de stabilisation, voire de diminution.

L'augmentation du volume cérébral est représentée par une augmentation du volume du cortex et de la substance blanche cérébrale, en particulier celle qui est juxtacorticale [5]. Cette augmentation semblent affecter des zones spécifiques du cerveau – en particulier les zones frontales, temporales et limbiques, zones impliquées dans l'interaction sociale, la communication – qui sont atteintes dans le TSA, alors que les zones pariétales et occipitales semblent être préservées [6].

L'IRM fonctionnelle a aussi montré des anomalies chez les enfants atteints d'un TSA. En dehors des différences dans les modes d'activation et de synchronisation des réseaux neuronaux corticaux, une connectivité réduite pour le langage, la mémoire de travail, la cognition, ou la perception sociale et la résolution de problèmes, il a été surtout montré une hypoactivation du gyrus fusiforme qui est associée à un déficit dans la perception du visage des gens comparativement à la reconnaissance des objets. D'autres études ont montré, lors des tests d'imitation, une altération de l'activité des "neurones miroirs" qui interviendraient dans l'empathie, l'apprentissage du langage, au niveau du gyrus frontal inférieur.

Ces résultats suggèrent que l'autisme résulte de troubles de l'organisation neuro-corticale, entraînant des déficits dans le traitement de l'information dans le système nerveux central. Ces déficits peuvent être secondaires à des causes génétiques.

### La génétique

La génétique joue un rôle prépondérant dans l'autisme et les syndromes autistiques. Une étude cohorte suédoise longitudinale a recherché le risque relatif de survenue d'un TSA dans une même famille, en suivant toutes les naissances entre 1982 et 2006. Dans cette étude, parmi les 3 641 921 enfants étudiés, l'héritabilité d'un TSA a été estimée à 50 % (IC 95 % : 46-56) [7], ce qui signifie que le risque d'avoir un deuxième enfant ayant un syndrome autistique est 50 fois supérieur par rapport au risque de la population générale, et que la génétique est responsable d'au moins de la moitié du risque du syndrome. Par ailleurs, il a été démontré que la fratrie et les parents d'un enfant atteint présentent des troubles cognitifs ou comportementaux subtils, qui sont qualitativement similaires à

ceux observés chez l'enfant atteint par rapport aux témoins. Enfin, des études indépendantes sur les jumeaux, bien que petites, indiquent que les taux de concordance pour les jumeaux monozygotes (70-90 %) sont plus élevés que les valeurs correspondantes pour les jumeaux dizygotes (0-10 %).

Il est ainsi déduit que le rôle de la génétique dans l'autisme est important et, malgré cela, il n'a pas été démontré de gène spécifique, probablement lié aux divers phénotypes de cette maladie. Plusieurs approches génétiques ont depuis été essayées.

Une étude d'association pangénomique (GWAS) chez 780 familles ayant un enfant atteint, 1 204 patients atteints et 6 491 contrôles, a mis en évidence un variant commun statistiquement significatif localisé dans une région du chromosome 5p14.1, entre le gène de la cadhérine 9 et 10 [8]. Ces dernières sont des protéines qui sont impliquées dans l'adhésion des cellules neuronales, et jouent un rôle dans l'activité du réseau neuronal. Une dysfonction de leur expression peut expliquer les troubles du réseau et de l'activité neuronale observée dans le TSA.

De nouvelles études ont démontré une association significative avec deux loci : un situé sur le chromosome 7q35 et l'autre sur 20p13. Pour éviter les difficultés liées à l'hétérogénéité des TSA, des endophénotypes ont été utilisés. Il s'agit de symptômes mesurables qui est à la fois héréditaires et liés à un aspect spécifique de la maladie en question. Ainsi, en regroupant les symptômes des syndromes autistiques de façon quantitative (score du troubles du langage, périmètre crânien...) plutôt que de façon qualitative (diagnostic), il a été montré qu'un locus spécifique sur le chromosome 7q35 représentant le gène *CNTNAP2* codant pour une protéine transmembranaire de la famille neurexine – ayant un rôle

dans les interactions neuro-gliales et regroupement des canaux potassiques sur les axones myélinisés – était associé aux troubles du langage observés dans les TSA. Cela suggère que les endophénotypes pourraient être une bonne alternative pour comprendre certains composants de l'autisme.

Certaines mutations rares et *de novo* peuvent jouer un rôle important dans les TSA. Des études bien contrôlées ont démontré que plusieurs syndromes de déficience intellectuelle monogénique étaient associés à une augmentation des taux de TSA, comme par exemple le syndrome de l'X fragile (gène *FMR1*), le syndrome macrocéphalie et autisme (gène *PTEN*), la sclérose tubéreuse de Bourneville (gène *TSC1*) et le syndrome de Rett (gène *MECP2*). Au vu de la prédominance masculine et la forte association avec le syndrome de l'X fragile, une étude sur le chromosome X a été réalisée, et a identifié certaines anomalies :

- une perte de fonction dans le gène *NLGN4X* (neurologine 4, lié à l'X) ;
- une substitution faux-sens dans le gène d'un deuxième membre de la famille des neurologine, *NLGN3* (neurologine 3) [9]. Ces gènes codent pour des protéines intervenant dans l'interaction entre les neurones.

Cette découverte a été suivie par l'identification des mutations rares *de novo* dans le gène *SHANK3* chez les individus atteints de troubles autistiques [10] et des mutations récessives rares dans le gène *CNTNAP2*, liés à l'autisme et l'épilepsie pharmacorésistante dans les familles Amish consanguines.

Un autre développement prometteur dans la compréhension de la génétique du TSA est la découverte de variations du nombre de copies du gène (*copy number variation*) comme un facteur de risque. La variation du nombre de copies est une variation structurelle dans le génome dans lequel le gène est

soit dupliqué, soit délété. Les variations du nombre de copies peuvent être *de novo* ou héritées, et presque toutes ces variations sont des délétions, contenant de nombreux fragments avec plusieurs gènes. Il est estimé que 5 à 7 % des individus avec un TSA sont porteurs d'une variation du nombre de copies. Initialement, les variations *de novo* étaient retrouvées de façon très fréquente dans les familles où un seul enfant était atteint, et les premières études semblaient montrer des lésions dans les loci contenant *SHANK3* et *NRXN1* (neurexine 1, récepteur au niveau des synapses des neurologine).

Depuis, d'autres loci ont été montrés comme portant un risque de TSA tel que 1q21, 7q11.23, 15q11-13, 16p11.2 et 22q11.2 ; souvent il s'agit de gènes associés à une déficience intellectuelle et une dysmorphie [11]. À l'échelle individuelle, ces anomalies semblent être uniques bien que leur implication soit méconnue, puisque leur causalité au phénotype n'est pas établie [12], et les frères et sœurs atteints ne partagent pas toujours ces variations spécifiques [13]. De plus, savoir si une variation *de novo* est pathologique s'avère difficile, car la distribution dans la population générale de ces variations spécifiques du nombre de copies est inconnue.

À l'heure actuelle, une des questions importantes est de déterminer le rôle des études génétiques dans l'évaluation clinique et les soins. L'identification des formes génétiques rares de l'autisme peut fournir des informations cliniques pertinentes. Par exemple l'identification de mutations *FMR1* chez un enfant aura des implications évidentes pour le conseil génétique, et permettra d'augmenter la vigilance concernant les troubles des apprentissages chez les filles dans la famille et de rechercher les tremblements/ataxie associés au syndrome de l'X fragile chez les membres plus âgés de la famille. De même, les variations du nombre de

copies au niveau du gène *22q11* ont été associées à des anomalies cardiaques, celles au niveau de *15q11-13* à la mort subite. Dans les deux cas, une consultation spécialisée spécifique est justifiée, en particulier si la présentation clinique initiale de la maladie est un TSA.

Il est actuellement convenu que chez un enfant qui présente un tableau de TSA, un test génétique minimal comportant une *CGH array*, un caryotype, X fragile, *22q13*, *22q11* est souhaitable. D'autres explorations génétiques peuvent être associées en fonction de la clinique de chaque patient.

## Conclusion

Les progrès techniques en génétique ainsi que la baisse des coûts de séquençage de nouvelle génération ont permis d'avancer la connaissance sur les TSA et l'autisme. Bien qu'un "gène de l'autisme" n'ait pas encore été démontré, la poursuite des études collaboratives de grande envergure sur des cohortes internationales permettra d'accumuler des données et de faire progresser la recherche, en particulier pour comprendre les mécanismes responsables des TSA et de l'autisme, ce qui permettrait de proposer un projet thérapeutique spécifique.

## Bibliographie

1. ELSABBAGH M, DIVAN G, KOH YJ *et al.* Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*, 2012;5:160-179.
2. LAINHART JE, BIGLER ED, BOCIAN M *et al.* Head circumference and height in autism: a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am J Med Genet A*, 2006;140:2257-2274.
3. COURCHESNE E, KARNS CM, DAVIS HR *et al.* Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 2001;57:245-254.
4. COURCHESNE E, CAMPBELL K, SOLSO S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*, 2011;1380:138-145.

## LE DOSSIER

### Autisme

5. HERBERT MR, ZIEGLER DA, MAKRIS N *et al.* Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol*, 2004;55:530-540.
  6. ECKER C, BOOKHEIMER SY, MURPHY DG. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *Lancet Neurol*, 2015 Apr 16. pii: S1474-4422(15)00050-2. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00050-2. [Epub ahead of print]
  7. SANDIN S, LICHTENSTEIN P, KUJA-HALKOLA R *et al.* The familial risk of autism. *JAMA*, 2014;311:1770-1777.
  8. WANG K, ZHANG H, MA D *et al.* Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature*, 2009; 459:528-533.
  9. JAMAIN S, QUACH H, BETANCUR C *et al.* Mutations of the X-linked genes encoding neurologins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet*, 2003;34:27-29.
  10. DURAND CM, BETANCUR C, BOECKERS TM *et al.* Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet*, 2007;39:25-27.
  11. SEBAT J, LAKSHMI B, MALHOTRA D *et al.* Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 2007;316: 445-449.
  12. COOK EH JR, SCHERER SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature*, 2008;455:919-923.
  13. MARSHALL CR, NOOR A, VINCENT JB *et al.* Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*, 2008;82:477-488.
- 
- L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

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

# réalités

PÉDIATRIQUES

☐ **Oui**, je m'abonne à *Réalités Pédiatriques*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €  
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €  
(DOM-TOM compris)



Bulletin à retourner à :  
**Performances Médicales**  
 91, avenue de la République  
 75011 Paris  
*Déductible des frais professionnels*

## Bulletin d'abonnement

Nom: .....

Prénom: .....

Adresse: .....

Ville/Code postal: .....

E-mail: .....

## ■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° \_\_\_\_\_  
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration:     Cryptogramme:

Signature: \_\_\_\_\_

**Blédina** vous invite à la  
**retransmission sur internet**  
du symposium organisé  
dans le cadre du congrès  
de l'AFPA 2015

# Problèmes d'alimentation ? Itinéraire d'une oralité pas toujours gâtée...



## Programme scientifique

Modérateur : **Dr Marc Bellaïche**,  
Pédiatre Gastro-entérologue, Hôpital Robert Debré, Paris

### Le pédiatre face aux troubles de l'oralité alimentaire

**Dr Karine Garcette**,  
Pédiatre libérale, CMSEA, Paris

### Facteurs de risque des troubles de l'oralité alimentaire : résultats d'une enquête prospective

**Pr Jean-Pierre Olives**,  
Chef du service de Gastro-pédiatrie, CHU, Toulouse

### Troubles de l'oralité alimentaire : une histoire de sens

**Véronique Leblanc**,  
Psychologue Clinicienne, Hôpital Robert Debré, Paris

**Cette retransmission  
est accessible  
sur le site**

**www.  
jirp.info/bledina/sympoafpa**



**Diffusion réservée au corps médical**

Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson : il est le mieux adapté 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'une formule 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 être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.

## LE DOSSIER Autisme

# Qu'apportent les recommandations de la Haute Autorité de santé en matière de diagnostic et de prise en charge ?

**RÉSUMÉ :** Entre juin 2005 et mars 2012, la Haute Autorité de santé a établi des recommandations concernant les troubles envahissants du développement et l'autisme. Après avoir brossé le tableau actuel de ces troubles, nous proposons une analyse des recommandations.

La démarche diagnostique préconisée en quatre points (repérage individuel des troubles, confirmation du diagnostic, évaluation du fonctionnement de la personne et suivi régulier de l'évolution) rencontre un large consensus. Parmi les interventions éducatives et thérapeutiques, la discussion porte sur l'intérêt des différentes approches et les outils pour en juger. L'accent porté sur les soins somatiques et les précisions concernant les prescriptions médicamenteuses nous paraissent essentiels.

La poursuite des recherches dans un climat apaisé permettant un véritable dialogue entre professionnels ayant des approches différentes est indispensable.



→ C. JOUSSEMME<sup>1</sup>,  
R. BUFRERNE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professeur de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Université Paris-Sud, INSERM U669 Chef de service de la Fondation Vallée, GENTILLY.

<sup>2</sup> Praticien hospitalier, chef du Pôle Enfants de la Fondation Vallée, GENTILLY.

**E**n juin 2005, la Fédération Française de Psychiatrie (FFP), en partenariat avec la Haute Autorité de santé (HAS), a établi des recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme. En janvier 2010, la HAS a livré une synthèse élaborée par consensus formalisé des *“Connaissances hors mécanismes physiopathologiques, psychopathologiques et recherche fondamentale”*. Ce document était le préambule des recommandations de mars 2012 ayant pour intitulé *“Autisme et autres TED : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent”*.

En quelques années, ces documents ont établi, dans notre pays, une référence à prendre en compte dans les pratiques diverses proposées aux enfants et aux adolescents présentant ces troubles et à leurs familles. Si la plupart des

points abordés rencontrent un accord unanime, certains font l'objet de discussions.

### L'autisme et les troubles envahissants du développement aujourd'hui

L'autisme fait partie des troubles envahissants du développement (TED), catégorie diagnostique introduite par le DSM (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*), et reprise aujourd'hui dans la CIM-10 (Classification internationale des maladies 10<sup>e</sup> version) et la Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA R-2012).

Les troubles autistiques ont été isolés par Leo Kanner, en 1943, devant des

enfants qui présentaient un isolement, un besoin d'immuabilité dans leur environnement ainsi qu'avec les objets de leur vie quotidienne et un retard de langage. L'année suivante, Hans Asperger décrivait un tableau clinique proche qu'il baptisait "psychopathie autistique".

Des années 1950 aux années 1980, l'approche psychanalytique de ces troubles a été prédominante et l'autisme, décrit chez un petit nombre de sujets, était abordé comme une forme de psychose infantile dont l'origine était à rechercher dans des interactions précoces pathologiques pour certains, alors que beaucoup d'autres évoquaient une étiologie psychosociale.

À partir des années 1980, d'autres approches de ces troubles se sont développées (biologie, psychologie du développement, sciences cognitive, etc.). Au plan international, le concept de psychose infantile et les théories purement psychogénétiques ont été abandonnés. L'autisme et les TED sont abordés maintenant comme des troubles neurodéveloppementaux aux origines multifactorielles, notamment génétiques.

Aujourd'hui, dans la CIM-10, les troubles envahissants du développement représentent un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives, variables dans leur intensité, infiltrent l'ensemble du fonctionnement du sujet, et le développement est anormal dès la toute petite enfance.

Les TED constituent un ensemble de troubles très divers car, au trépied diagnostique précédemment cité, peuvent s'ajouter – plus ou moins

précocement – d'autres symptômes : des phobies particulières, des troubles du sommeil, de l'alimentation ou du comportement, avec notamment des automutilations ou de l'hétéro-agressivité.

Concourent également à cette diversité : – les degrés variables du **retard mental associé**, plus ou moins sévère, retrouvé chez 30 % des sujets souffrant de TED et chez 70 % de ceux recevant le diagnostic d'autisme ;

– **les troubles qui peuvent être associés** : épilepsie, troubles auditifs ou visuels, autres maladies neurogénétiques (X fragile, sclérose tubéreuse de Bourneville...).

Sur le plan épidémiologique, on relève que la prévalence de ces troubles a très nettement augmenté au cours des 20 dernières années, puisqu'elle a été multipliée par 10. Cette augmentation est-elle réelle ? Ces troubles sont-ils mieux dépistés ? Ou cette constatation est le résultat de l'élargissement du diagnostic notamment dans le DSM-IV ?

Parmi les TED, l'autisme infantile se caractérise par un tableau clinique manifeste avant 3 ans et un *sex ratio* de 3 à 4 garçons pour une fille. Les autres TED définis dans la CIM-10 sont :

– **l'autisme atypique** avec un âge de survenue postérieur ou un ensemble de critères incomplet ;

– **le syndrome d'Asperger**, caractérisé par l'absence de retard mental et l'absence de retard d'apparition du langage oral ;

– **le syndrome de Rett**, syndrome neurodégénératif d'origine génétique touchant les filles ;

– **les autres troubles désintégratifs** où on retrouve une période de développement normal avant régression ;

– **l'hyperactivité** avec retard mental et stéréotypies ;

– **les autres TED ou TED sans précision**, au sein desquels existent des symptômes autistiques, mais insuffisamment

nombreux ou intenses (dysharmonie évolutive, trouble multiple et complexe du développement, etc.).

## Les recommandations de la Haute Autorité de santé

### 1. La démarche diagnostique

Dans les recommandations de 2005 et l'état des connaissances de 2010, la HAS a précisé une démarche diagnostique en quatre étapes :

- le repérage individuel des troubles,
- la confirmation du diagnostic,
- l'évaluation du fonctionnement de la personne,
- le suivi régulier de l'évolution.

Ainsi, étaient mis en avant les signes évocateurs d'un risque de TED dès la première année ou plus tardivement avec, quel que soit l'âge, l'inquiétude que devait susciter toute régression dans le développement du langage ou des relations sociales.

Il était rappelé que le diagnostic des TED est clinique, et doit être fondé sur un entretien avec les parents accompagné d'une observation clinique directe de l'enfant. Des outils validés peuvent être utilisés :

– **la CARS** (*Childhood autism rating scale*), échelle diagnostique permettant d'apprécier l'intensité des troubles autistiques ;

– **l'ADI-R** (*Autism diagnostic interview-revised*), surtout fiable à partir de 3 ans, est un outil d'entretien semi-structuré avec les parents ;

– **l'ADOS** (*Autism diagnostic observation schedule*) est un outil d'observation semi-structuré, utilisable à partir de 2 ans, basé sur l'observation de la communication, des interactions sociales réciproques, du jeu, des comportements stéréotypés et des intérêts de l'enfant.

Le diagnostic de troubles associés est important, souligné par la HAS,

## LE DOSSIER

# Autisme

et nécessite un bilan neurologique et génétique ainsi qu'un examen de la vision et de l'audition. Très fréquemment, la réalisation d'une IRM est proposée, mais le moment est discuté en fonction du contexte clinique. À la moindre suspicion d'épilepsie associée, un EEG est recommandé.

Le diagnostic est également fonctionnel, incluant une évaluation du fonctionnement de la personne dans les différents domaines de son développement. Ainsi sont préconisés des examens psychologiques, orthophoniques et psychomoteurs afin, notamment, d'établir les perspectives de développement de la communication et des compétences sociales.

Enfin, la HAS insiste sur l'évaluation régulière tout au long de la vie du fonctionnement de la personne avec TED et de ses potentialités afin d'adapter les différents projets la concernant. Cette démarche est détaillée dans les recommandations de 2012.

Les recommandations de 2005 et l'état des connaissances de 2010, permettant de faire le point sur l'autisme et les TED et de clarifier la démarche diagnostique, ont été bien accueillis par les professionnels. Au fil du temps, se sont précisées les places respectives des Centres de diagnostic et des autres lieux dans cette démarche aboutissant au schéma, qui se travaille actuellement avec les ARS, d'unité établissant des diagnostics selon les recommandations de la HAS à l'échelle de chaque territoire, et de Centres de diagnostic régionaux se consacrant aux situations complexes.

Dans notre pratique, il nous est apparu essentiel de lier le temps du diagnostic à celui de la prise en charge. Ainsi, quel que soit le lieu où est réalisé le diagnostic, dans toutes les dimensions que nous avons citées, il est important que les professionnels qui en sont

chargés soient en lien, en accord avec la famille, en amont avec les professionnels connaissant déjà l'enfant, et en aval avec ceux qui vont le soigner, l'éduquer et l'enseigner.

Ainsi, se constitue autour de l'enfant un réseau de professionnels qui accompagne l'enfant et sa famille, tout au long d'un parcours dont il garantit la cohérence et la pertinence de chacune des étapes.

### 2. Les interventions éducatives et thérapeutiques

Ces propos permettent de comprendre l'accueil plutôt favorable que nous avons réservé aux recommandations de la HAS de mars 2012, toujours produites par la méthode du consensus formalisé et ayant pour intitulé : *"Autisme et autres TED : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent"*.

Ce document est divisé en **six parties** de taille inégale.

>>> Dans la première partie, il est souligné la nécessité d'élaborer avec les parents un projet personnalisé d'intervention pour l'enfant auquel celui-ci doit être associé, et de se soucier de la fratrie et de la famille élargie.

>>> La deuxième partie est consacrée à l'évaluation du développement de l'enfant ou de l'adolescent et de son état de santé. Y sont largement repris les développements consacrés à ce sujet dans les recommandations précédentes, en précisant la nécessité d'une évaluation au moins annuelle du fonctionnement de la personne concernée, de sa participation à son projet et des facteurs environnementaux pouvant influencer celui-ci. Dans cette évaluation régulière, est intégrée l'appréciation de l'état somatique. Par ailleurs, un examen somatique est recommandé chaque fois qu'une pathologie intercurrente

est suspectée, les professionnels devant être attentifs aux manifestations parfois atypiques de l'expression de la douleur.

**Cet intérêt porté aux soins somatiques nous paraît essentiel**, car de nombreuses personnes autistes ou souffrant de TED expriment par des troubles du comportement (agitation, auto ou hétéro-agressivité), des douleurs physiques qu'ils ne peuvent s'exprimer autrement. La pratique quotidienne nous montre combien il est difficile de trouver des professionnels pouvant prodiguer des soins somatiques à ces personnes. Afin de permettre de mieux repérer et de traiter ces patients, la mise en place de consultations spécialisées, avec des professionnels spécifiquement formés, nous semble particulièrement pertinente.

Il est important également d'aider, en les informant et en les formant, les professionnels libéraux ou hospitaliers, à mieux accueillir ces patients, afin de pouvoir répondre aux besoins qui sont importants.

>>> Dans la troisième partie des recommandations, sont précisés les éléments constitutifs du projet personnalisé d'interventions (PPI) : les objectifs fonctionnels à atteindre, les moyens proposés et les professionnels compétents pour réaliser le PPI, ainsi que les échéances de réévaluation de ces objectifs. Il est important que le parcours que nous évoquions plus haut soit balisé, et que des repères clairs soient offerts à l'enfant et à sa famille, en évitant de tomber dans un formalisme stérilisant, ne laissant pas de place au sujet, ou vide de sens car non adapté aux circonstances.

>>> La quatrième partie des recommandations est celle qui a suscité le plus de polémiques comme cela pouvait être attendu, quand on connaît la diversité des approches en pratique sur le terrain au sein des différentes

structures accueillant des enfants ou des adolescents autistes. La HAS a distingué trois types d'interventions :

- des interventions personnalisées globales et coordonnées ;
- des interventions par domaine fonctionnel ;
- les traitements médicamenteux.

Dans les interventions **globales et coordonnées**, sont différenciées celles qui sont débutées avant 4 ans, celles qui sont débutées ou poursuivies au-delà de 4 ans, celles qui sont non consensuelles et celles qui sont non recommandées. Parmi les interventions précoces, ne sont recommandées que celles qui sont fondées sur une approche éducative, comportementale et développementale, telles que l'analyse appliquée du comportement dites ABA et le programme TEACCH.

**La méthode ABA** (*Applied behavior analysis* ou Analyse appliquée du comportement) consiste à analyser les comportements pour comprendre les lois par lesquelles l'environnement les influence, à développer des stratégies pour les changer. Cette approche s'appuie sur les travaux de B.F. Skinner (années 30) sur la théorie de l'apprentissage et le conditionnement, actualisés par O.I. Lovaas dans les années 80. Considérant que l'environnement tient une place centrale, dans l'émission des comportements, il est nécessaire dans cette approche d'agir directement sur l'environnement si on veut modifier les comportements. Pour aider les patients et leur famille, il s'agit d'observer d'abord les comportements de l'enfant, les circonstances les précédant, pour secondairement renforcer les comportements utiles, en favorisant au maximum l'imitation, et négliger ou ne pas récompenser les comportements négatifs.

**Le programme TEACCH** (*Treatment and education of autistic and related communications handicapped child-*

*ren*) est un programme d'interventions à référence développementale instauré en Caroline du Nord dans les années 70 à partir des travaux de E. Schopler *et al.* Il donne une place centrale à la collaboration avec les parents, insiste sur l'évaluation des capacités acquises et émergentes de la personne autiste, en s'appuyant sur un profil psychoéducatif afin de mettre en place des exercices spécifiques permettant des apprentissages. L'idée que la standardisation des situations pour l'enfant permette de mieux maintenir son attention en évitant une trop grande distractibilité est vérifiée dans toutes les situations d'apprentissage avec les enfants autistes, quelle que soit la méthode employée, comme la ritualisation et la compartimentation des tâches qui font également partie de cette méthode.

La méthode ABA et le programme TEACCH sont connus depuis longtemps, et des dérives possibles ont été soulignées. Il peut être compliqué, par exemple, de situer la frontière entre une stimulation positive avec la méthode ABA et l'application d'une hyperstimulation qui peut devenir maltraitante. Dans certains cas, il est observé – notamment chez l'adulte – que l'abus de techniques comportementales provoque des comportements ressemblant à des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) générateurs d'exclusion institutionnelle. En fait, ces TOC ne sont que d'anciennes stéréotypies autistiques de patients qui, n'étant pas travaillées avec eux pour en comprendre le sens et la place dans leur comportement, mais étant simplement systématiquement évacuées de la prise en charge, réapparaissent sous cette forme, souvent associées à des éléments dépressifs.

La HAS a justifié ses recommandations concernant la méthode ABA et le programme TEACCH par le nombre plus important d'études répondant à des critères scientifiques les concernant.

En 2007, dans un rapport à la DGAS du Centre de Ressources Autisme Languedoc-Roussillon, A. Baghdadli a pourtant critiqué ces mêmes études, montrant qu'elles étaient imparfaites et qu'elles devaient être précisées.

En tout cas, la méthode ABA et le programme TEACCH ne sont pas considérés, dans la communauté pédopsychiatrique française, comme étant consensuels au même titre que les approches psychanalytiques et la psychothérapie institutionnelle qui sont, elles – à juste titre – qualifiées comme non consensuelles par la HAS.

Pour nous, **les approches psychanalytiques** ont leur place à la fois dans la compréhension de ces troubles et, pour certains patients, en tant que soin inclus dans un arsenal thérapeutique et éducatif diversifié. La démarche diagnostique détaillée précédemment doit permettre de choisir pour chaque personne les actions thérapeutiques, éducatives et pédagogiques adaptées à ses difficultés.

Dans la même perspective, **la psychothérapie institutionnelle**, lorsqu'elle intègre les dimensions éducatives et pédagogiques, nous semble indiquée pour certains enfants ou adolescents. Il est impossible de retracer ici l'histoire de la thérapie institutionnelle, mais il est évident qu'on ne retrouve pas les descriptions caricaturales, produites parfois, dans l'expérience quotidienne des soignants impliqués dans les structures qui s'y réfèrent et des enfants ou adolescents qui y sont accueillis ainsi que leurs familles.

Aucune méthode, programme et approche n'est à ce jour totalement consensuel(le). Dans l'état actuel des connaissances, les travaux doivent être poursuivis pour rendre compte de toutes les approches et évaluer leurs résultats comme nous le mentionnons plus loin.

## LE DOSSIER Autisme

En revanche, il faut noter que la HAS établit une liste des interventions globales non recommandées qui nous semble utile pour permettre aux familles de mettre clairement de côté des interventions qui n'ont aucun intérêt, même si elles ont pu, un temps, séduire certains professionnels.

Dans les interventions par domaine fonctionnel, la HAS a exprimé son opposition formelle à la pratique du **packing** en dehors de protocoles de recherche autorisés. Le *packing* est une thérapie d'enveloppement par linge humide froid, puis de réchauffement. Cette technique, extrêmement sensorielle, est utilisée exceptionnellement chez des patients ayant des troubles importants du comportement avec – souvent – des manifestations autotritantes non contrôlées, par les traitements médicamenteux.

Nous pensons que cette technique peut être utile dans ces situations, mais qu'elle doit être particulièrement encadrée (avec une information détaillée des parents qui doivent donner leur accord), et qu'elle doit être proposée après un bilan somatique recherchant d'éventuelles contre-indications. Elle doit être pratiquée par des personnels formés, avec une évaluation régulière de ses résultats. Ces conditions sont réunies dans des protocoles de recherche en cours.

Les recommandations de 2012 concernant **les traitements médicamenteux** sont particulièrement pertinentes. Aucun traitement médicamenteux ne guérit l'autisme et les TED, mais certains sont parfois nécessaires pour traiter des pathologies associées (p. ex. épilepsie) ou pour aider tempo-

rairement, par exemple, à la gestion de troubles du comportement. La HAS recommande que la prescription soit faite par un spécialiste, sur des données objectives, avec une évaluation régulière du rapport bénéfice/risque. La prescription doit être temporaire, sa pertinence étant régulièrement questionnée. Les associations de psychotropes sont contre-indiquées. La tolérance (biologique et cognitive notamment) doit être surveillée.

>>> **La cinquième partie** des recommandations précise l'organisation des interventions et le parcours de l'enfant ou de l'adolescent. Le projet personnalisé d'intervention doit être coordonné et les professionnels doivent échanger des informations afin de l'ajuster régulièrement à l'évolution de la personne. La HAS insiste, à juste titre, sur la formation des professionnels et le soutien des équipes qui doivent être, à notre sens, un élément essentiel dans l'appréciation de la pertinence des prises en charge proposées.

>>> Enfin, dans **la sixième partie**, la HAS insiste sur la nécessité de poursuivre et de développer des études et des recherches sur les pratiques, consensuelles ou non, que nous avons rapidement exposées ici. On ne peut que souscrire à cette démarche qui nécessite des moyens à répartir équitablement afin de ne pas faire un tri *a priori* des différentes approches.

### Conclusion

Les recommandations de la HAS constituent une photographie à un moment donné de la manière dont sont envisagés le diagnostic et les interven-

tions auprès des enfants et des adolescents souffrant de TED. Elles clarifient de nombreux points que nous avons soulignés, mais contiennent aussi certaines positions peu nuancées, voire caricaturales, qui doivent être critiquées.

Ces dernières ont relancé des polémiques qui sont venues masquer les progrès accomplis au cours des 10 dernières années et le chemin parcouru par des professionnels de formations différentes pour travailler ensemble afin d'améliorer la prise en charge des personnes autistes et d'aider au mieux leurs familles. La poursuite du travail entrepris et de la réflexion sur ces sujets, dans le respect des uns et des autres, est indispensable. Elle doit être organisée afin d'éviter que les actions soutenues par les pouvoirs publics ne soient trop influencées par le *lobbying* actuel, qui fait que celui qui parle le plus fort est le plus entendu.

### Pour en savoir plus

- Les recommandations sont disponibles sur le site internet de la HAS. <http://www.has-sante.fr/portail/>
- BAGHDALI M, NOYER M, AUSSILLOUX C. Interventions éducatives, pédagogiques et thérapeutiques proposées dans l'autisme. CREA Languedoc Roussillon. DGAS, 2007.
- L'enfant autiste, coordonné par Ouss-Ryngaert L. John Libbey Eurotext. 2008.
- AMY MD. Comment aider l'enfant autiste? Dunod. 2004.

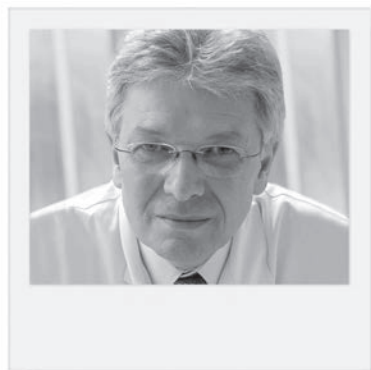
Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## LE DOSSIER Autisme

# Existe-t-il une prévention nutritionnelle de l'autisme chez la femme enceinte ?

**RÉSUMÉ :** Parmi les facteurs environnementaux susceptibles de favoriser l'autisme, le rôle des folates (vitamine B9) a été avancé et confirmé par différentes études épidémiologiques qui ont montré la prévalence élevée de troubles du métabolisme et du transport des folates chez les enfants autistes, ainsi que les bénéfices apportés dans certains cas par une supplémentation en acide folique.

À la suite de ces observations, deux études observationnelles récentes, effectuées sur de larges cohortes mère-enfant, ont montré qu'une supplémentation maternelle périconceptionnelle en acide folique permettait de diminuer le risque d'autisme d'environ 40 % chez les enfants.



→ J.-P. GIRARDET

Nutrition et Gastroentérologie  
pédiatriques,  
Hôpital Armand-Trousseau,  
Université Paris 6, PARIS.

**I**l est actuellement admis que l'autisme est favorisé par l'interaction de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Au cours de ces dernières années, plusieurs études se sont attachées à identifier les facteurs environnementaux, éventuellement modifiables, associés à l'autisme et susceptibles d'en augmenter le risque [1]. En intervenant sur ces facteurs au cours de la grossesse ou de la période préconceptionnelle, il serait en effet envisageable de prévenir ou de diminuer le risque de cette affection.

Parmi les différents facteurs examinés, tels que les toxiques (tabac, alcool ou certains médicaments), ou les polluants (microparticules, pesticides, perturbateurs endocriniens), ce sont les facteurs nutritionnels et plus particulièrement les apports et le statut maternels en folates pour lesquels on dispose d'éléments de preuve concordants [1-4].

### Folates et autisme

Les folates (vitamine B9), en lien avec la vitamine B12, ont un rôle clé dans les échanges de groupements mono-carbonés, nécessaires à la synthèse de méthionine et à celle des acides nucléiques indispensables à la synthèse et à la réplication de l'ADN. Ils jouent également un rôle essentiel dans la méthylation de l'ADN et donc à la régulation épigénétique de son expression [2].

Des carences maternelles d'apport en folates, mais surtout une dysfonction de la voie métabolique folate-méthionine, due notamment à des polymorphismes de l'enzyme critique de la régulation de cette voie métabolique, la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR), ont été observées au cours de différentes affections neurologiques au premier rang desquelles

## LE DOSSIER Autisme

des défauts de fermeture du tube neural (DFTN). Plus récemment, un mécanisme auto-immun a été évoqué chez des mères ayant eu un enfant avec DFTN, et qui étaient porteuses d'anticorps antirécepteurs de l'acide folique [5]. Un point essentiel a été la démonstration de l'efficacité préventive d'une supplémentation maternelle en acide folique, sous réserve que celle-ci soit précoce, au cours de la période initiale du développement du système nerveux central (SNC), c'est-à-dire au cours des 28 premiers jours suivant la fécondation.

C'est la raison pour laquelle certains pays, tels que les États-Unis et le Canada, ont institué un enrichissement systématique des farines en folates, tandis que d'autres dont la France préconisent une supplémentation en acide folique au cours de la période périconceptionnelle [5].

Sachant par ailleurs que des modifications épigénétiques de la méthylation de l'ADN et de l'expression des gènes sont susceptibles d'intervenir sur le développement cérébral, les fonctions cognitives et comportementales, plusieurs études ont recherché s'il existait une association entre les anomalies du métabolisme des folates et l'autisme [6, 7].

En 2010, une revue systématique de 18 études rapportant les données métaboliques, génétiques ou interventionnelles observées chez des enfants autistes a permis de suspecter l'implication de la voie folate-méthionine sans permettre cependant d'en préciser le rôle en raison de l'hétérogénéité des critères biologiques et des tableaux cliniques [2].

En raison du rôle clé de l'enzyme MTHFR dans le métabolisme des folates, une méta-analyse des travaux ayant recherché une association entre l'autisme et les polymorphismes

génétiques de MTHFR a inclus 8 études cas-contrôle réunissant 1 672 patients autistes et 6 760 contrôles. Cette méta-analyse a révélé une association significative entre le polymorphisme 677C>T de MTHFR et le risque d'autisme (*odds ratio* [OR] = 1,42 [IC: 1,09-1,85]), ce qui suggère qu'un nombre élevé d'enfants autistes ont une altération du métabolisme des folates et de leur fonction. De plus, les auteurs soulignent que cette association n'était significative que dans les études provenant de pays ne pratiquant pas d'enrichissement systématique des aliments en folates ce qui, dans l'optique d'une possible prévention, témoigne de l'impact du niveau d'apport en acide folique sur l'expression clinique de cette affection [6].

Le syndrome de déficience cérébrale en folates est un trouble du développement du SNC dû à des autoanticorps antirécepteurs des folates qui interfèrent avec le transport des folates à travers la barrière méningée, et se traduit par des taux bas de folates dans le liquide céphalorachidien contrastant avec des taux plasmatiques normaux.

Ce syndrome provoque des anomalies neurologiques diverses, mais des troubles isolés du spectre autistique ont également été décrits [8]. Une récente étude nord-américaine, réalisée chez 93 enfants autistes âgés de 3 à 17 ans, a retrouvé la présence d'autoanticorps antirécepteurs des folates chez 70 d'entre eux. 44 des enfants porteurs d'anticorps ont été traités par 2 mg/kg/j d'acide folinique (forme réduite de l'acide folique) pendant 4 mois, avec pour 1/3 d'entre eux une amélioration de la communication verbale, de l'attention et des stéréotypes.

Ce trouble du transport des folates apparaît donc fréquent dans cette étude et, de plus, accessible dans certains cas à des mesures préventives ou un traitement [7].

### La supplémentation maternelle en acide folique peut-elle réduire le risque d'autisme ?

Malgré leurs imperfections méthodologiques, les études ci-dessus témoignent que certains cas d'autisme peuvent être améliorés, voire prévenus, par une supplémentation en acide folique. Dans la mesure où l'on considère que l'autisme est un trouble du développement cérébral et tient son origine au cours du tout début de la grossesse, on peut s'interroger sur la possibilité d'une prévention par une supplémentation avant la conception et pendant les premières semaines de la grossesse, comme c'est le cas pour la prévention des DFTN.

>>> Une étude cas-contrôle américaine [3] a évalué les apports périconceptionnels en acide folique chez les mères de 429 enfants autistes et de 278 enfants ayant un développement normal. Un apport quotidien moyen de plus de 600 µg d'acide folique au cours du premier mois de la grossesse était significativement associé à une diminution du risque d'autisme (OR = 0,62 [IC: 0,42-0,92]), par comparaison avec des apports inférieurs à 600 µg/jour. Il existait une association significative entre la diminution du risque d'autisme et l'augmentation des apports en acide folique. Cette association était plus étroite lorsque les mères et/ou les enfants étaient porteurs du variant génétique 677C>T de MTHFR.

>>> Une étude épidémiologique norvégienne [4] a suivi une cohorte de plus de 85 000 enfants pendant 3 à 10 ans afin d'évaluer les effets d'une supplémentation maternelle en acide folique, débutée 4 semaines avant et poursuivie pendant 8 semaines après la conception. Au terme du suivi, des troubles autistiques ont été diagnostiqués chez 114 enfants. Ces troubles étaient présents chez 0,10 % des enfants dont

les mères avaient été supplémentées et chez 0,31 % des enfants dont les mères n'avaient pas pris de suppléments. Après ajustement, l'OR pour le risque d'autisme chez les enfants de mère supplémentées était de 0,61 (IC 95 % : 0,41-0,90).

Ces deux études dont les résultats sont très concordants plaident donc en faveur d'une supplémentation systématique en acide folique dès la période préconceptionnelle, à poursuivre pendant les premières semaines de la grossesse, conformément aux recommandations déjà en vigueur dans le cadre de la prévention des DFTN (**tableau 1**) et qui ont fait la preuve de leur efficacité lorsqu'elles sont appliquées [5].

**La prescription d'un supplément médicamenteux d'acide folique doit être systématique**

- elle doit être commencée 8 semaines avant la conception en cas de grossesse programmée,
- ou dès l'arrêt de la contraception,
- ou dès la connaissance de la grossesse,
- et poursuivie pendant les 8 premières semaines de la grossesse,
- à la dose de 400 µg/j (5 mg en cas d'antécédent de DFTN).

**TABEAU 1 :** Recommandations françaises concernant la supplémentation en acide folique en cas de grossesse ou de désir de grossesse [5].

Ces études observationnelles demanderaient à être confirmées par des essais contrôlés prospectifs qui sont cependant irréalisables pour des raisons d'éthique.

Par ailleurs, certains auteurs ont mis en garde sur les conséquences que pourraient entraîner des supplémentations excessives en acide folique sur l'épigénome et/ou le phénotype des fœtus. Ils recommandent donc de respecter scrupuleusement les doses de suppléments actuellement recommandées et d'éviter les prises multiples de vitamines ou de compléments [9].

## Conclusion

Les troubles du métabolisme de l'acide folique sont fréquents chez les enfants autistes et augmentent le risque de cette affection. Les données disponibles montrent qu'une supplémentation maternelle en acide folique avant et au cours des semaines qui suivent la conception diminuent le risque d'autisme d'environ 40 %.

Elles constituent un argument supplémentaire pour appliquer plus strictement les recommandations actuelles de supplémentation déjà préconisées pour la prévention des DFTN.

## Bibliographie

1. LYALL K *et al.* Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol*, 2014;43:443-464.
2. MAIN PAE *et al.* Folate and methionine metabolism and autism: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2010;91:1598-1620.
3. SCHMIDT RJ *et al.* Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case control study. *Am J Clin Nutr*, 2012;96:80-89.
4. SUREN P *et al.* Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*, 2013;309: 570-577.
5. VIDAILHET M *et al.* Prévention par l'acide folique des défauts de fermeture du tube neural : la question n'est toujours pas réglée. *Arch Pédiatr*, 2008;15:1223-1231.
6. PU D *et al.* Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res*, 2013;6:384-392.
7. FRYE RE *et al.* Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*, 2013;18:369-381.
8. RAMAEKERS VT *et al.* Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in low functioning autism with neurological deficits. *Neuropediatrics*, 2007;38:276-281.
9. O'NEILL RJ *et al.* Maternal methyl supplemented diets and effects on offspring health. *Front Gen*, 2014;5:289. doi:10.3389/fgene.2014.00289

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

# 25<sup>e</sup>

## Séminaire de Nutrition Pédiatrique de l'Hôpital Trousseau Mardi 3 novembre 2015 Amphithéâtre E. SORREL

**Matin**

|                 |                                                                                                                                            |              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 8 h 30          | Accueil                                                                                                                                    |              |
| 9 h 00          | Hypersensibilité au gluten non cœliaque de l'enfant : une réalité méconnue ou galvaudée ?                                                  | J. Lemale    |
| 9 h 30          | Le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires : une forme sévère d'allergie alimentaire trop souvent non diagnostiquée | E. Bidat     |
| 10 h 00         | Les nouveaux traitements des dyslipidémies de l'adulte ont-elle leur place en pédiatrie ?                                                  | E. Bruckert  |
| 10 h 30 : Pause |                                                                                                                                            |              |
| 11 h 00         | Alimentation du prématuré après la sortie de l'hôpital : quelles sont les dernières recommandations ?                                      | J.-C. Picaud |
| 11 h 30         | Alimentation des premiers mois : est-elle vraiment déterminante pour la santé future ?                                                     | P. Tounian   |
| 12 h 00         | Mise à jour de recommandations concernant la chirurgie bariatrique chez l'adolescent : une nécessité attendue                              | B. Dubern    |

**12 h 30 : Déjeuner sur place**

**Après midi**

|         |                                                                                                                                               |                  |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 14 h 00 | Les règles alimentaires religieuses peuvent-elles être appliquées sans risque chez l'enfant et l'adolescent ?                                 | J.-P. Chouraqui  |
| 14 h 45 | Les adipocytes beiges : une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement de l'obésité ?                                                    | M. Guerre-Millo  |
| 15 h 15 | Les spécificités culturelles de l'alimentation résistent-elles à la pression du modèle alimentaire occidental chez l'enfant et l'adolescent ? | L. Oderda        |
| 15 h 45 | Comment éviter l'évolution péjorative des troubles des conduites alimentaires banals de l'adolescent(e) ?                                     | R. de Tournemire |
| 16 h 15 | Fin du séminaire                                                                                                                              |                  |

### Bulletin d'inscription

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

E-mail : .....

Participera au déjeuner offert ☐ oui ☐ non

Participation aux frais (séminaire et déjeuner) : 35 € (joindre un chèque à l'ordre de **ADRP Nutritionnelle**).

Inscription gratuite pour les internes et chefs de clinique.

Pour faciliter l'organisation du séminaire, veuillez renvoyer ce coupon réponse avant le 15 octobre 2015 à : Mme VAUBOURG - Secrétariat du Pr TOUNIAN - Hôpital Trousseau, 26 avenue Netter 75571 Paris Cedex 12

## REVUES GÉNÉRALES

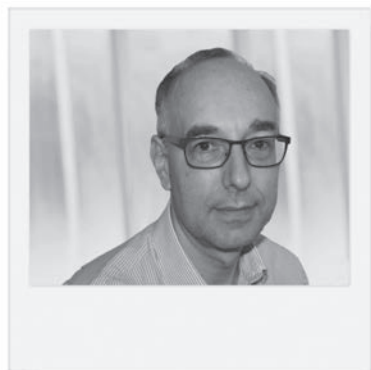
### Prénatal

# Séroconversions maternelles de toxoplasmose : quoi de neuf en prénatal ?

**RÉSUMÉ :** La toxoplasmose congénitale résulte d'une transmission verticale de la mère au fœtus du parasite *Toxoplasma gondii* après une primo-infection maternelle. L'incidence de la toxoplasmose congénitale est de 200 à 300 cas annuels en France, soit 2,5 pour 10 000 naissances vivantes, en raison d'une diminution régulière de l'exposition de la population au parasite.

En prénatal, l'efficacité du traitement par spiramycine, prescrit après une séroconversion maternelle pour limiter le passage transplacentaire du toxoplasme, n'a pas été étayée par des études prospectives. Néanmoins, les résultats des études récentes s'accordent sur une efficacité à la condition d'un délai limité à quelques semaines entre l'infection maternelle et le début du traitement.

Pour autant, il n'y a pas d'indication à déclencher un accouchement ou à effectuer une césarienne après une séroconversion pendant les dernières semaines de grossesse. Les fœtus infectés après une séroconversion maternelle du premier trimestre et traités en prénatal comme en postnatal ont un bon pronostic à long terme si leurs échographies sont normales. La biologie moléculaire prend une place croissante dans le diagnostic prénatal et néonatal.



→ **F. KIEFFER, A. RENAULT**  
Service de Néonatalogie,  
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

**L**a toxoplasmose congénitale résulte d'une transmission verticale de la mère au fœtus après une primo-infection maternelle. Elle peut être responsable de lésions neurologiques et ophtalmologiques de sévérité variable. La prise en charge prénatale d'une séroconversion maternelle de toxoplasmose comporte habituellement la mise en route d'un traitement par spiramycine pour limiter le risque de transmission materno-fœtale, puis la réalisation d'une amniocentèse pour PCR. En cas de résultat négatif de la PCR, la spiramycine est poursuivie jusqu'à l'accouchement. Devant une PCR positive, elle est remplacée par une association de sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine) et de pyriméthamine. Dans les deux cas, une surveillance

échographique au minimum mensuelle est organisée (*fig. 1*, page suivante). Bien que ce schéma général soit familial, il y a eu de nombreuses modifications et/ou améliorations ces dernières années.

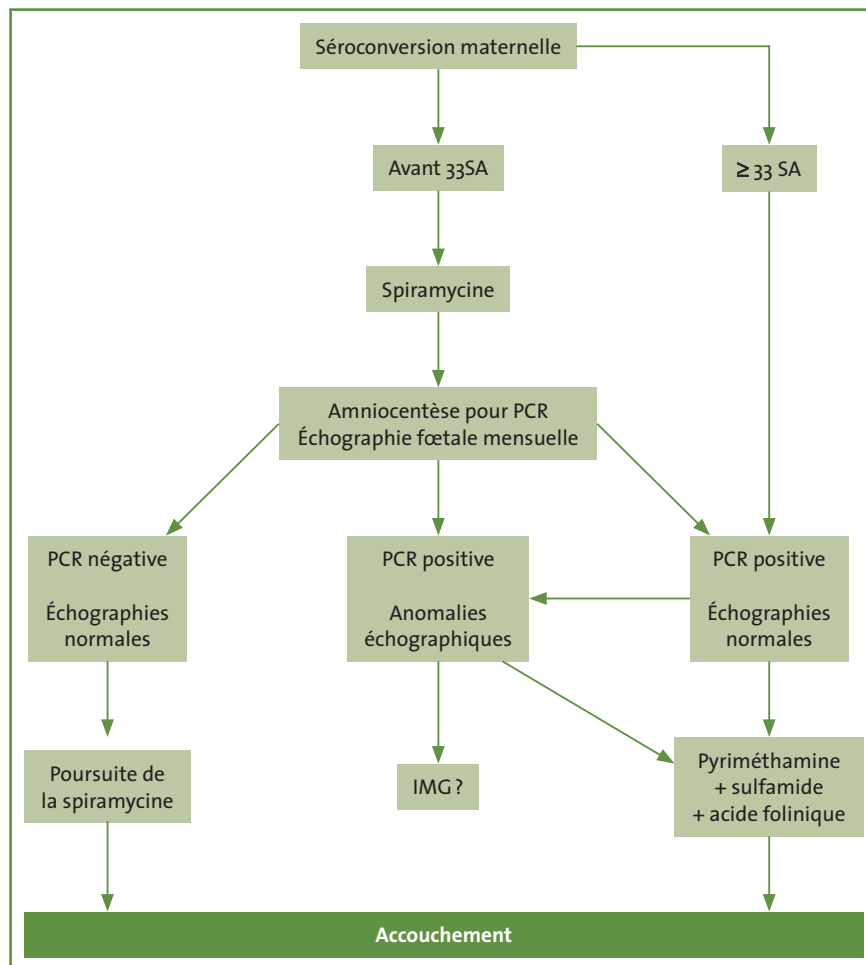
## Actualité de la prise en charge

### 1. Traitement par spiramycine

Après une séroconversion de toxoplasmose pendant une grossesse, la spiramycine est prescrite de façon large pendant des semaines ou des mois. Néanmoins, la preuve de son intérêt pour limiter le passage transplacentaire du parasite n'a jamais été

## REVUES GÉNÉRALES

### Prénatal



**Fig. 1 :** Démarche diagnostique et thérapeutique prénatale en cas de séroconversion maternelle de toxoplasmosis en cours de grossesse.

étayée par un essai prospectif randomisé. L'article princeps de Desmonts et Couvreur, publié en 1974 dans le *New England Journal of Medicine*, suggérait un effet de réduction de la transmission materno-fœtale. Mais cette étude était biaisée, la proportion de femmes infectées au premier trimestre (période pendant laquelle le taux naturel de transmission est faible [1]) étant beaucoup plus importante dans le groupe des femmes traitées par spiramycine que dans le groupe des femmes non traitées.

Depuis la fin des années 90, de nombreuses études observationnelles

ont essayé d'en apporter la preuve, au moyen de traitements statistiques souvent complexes. Si leurs résultats sont souvent contradictoires, deux tendances s'en dégagent :

- un délai court (< 3 à 8 semaines selon les études) entre la séroconversion maternelle et le début du traitement est nécessaire pour réduire la transmission et/ou la sévérité de la toxoplasmosis chez les enfants infectés [2-4] ;
- on observe une réduction du taux de transmission materno-fœtale et de la sévérité des enfants atteints d'une toxoplasmosis congénitale après la mise en place d'un programme prénatal de dépistage et de prise en charge [5-7].

Une étude randomisée prénatale française, qui a comparé deux groupes de femmes enceintes ayant fait une séroconversion pendant leur grossesse – l'un recevant de la spiramycine, l'autre une association de pyriméthamine et de sulfadiazine avant la réalisation d'une amniocentèse (étude TOXOGEST) – vient de terminer ses inclusions. L'analyse est en cours et permettra peut-être de répondre même s'il n'y a pas eu de groupe témoin non traité pour des raisons éthiques.

## 2. Imagerie

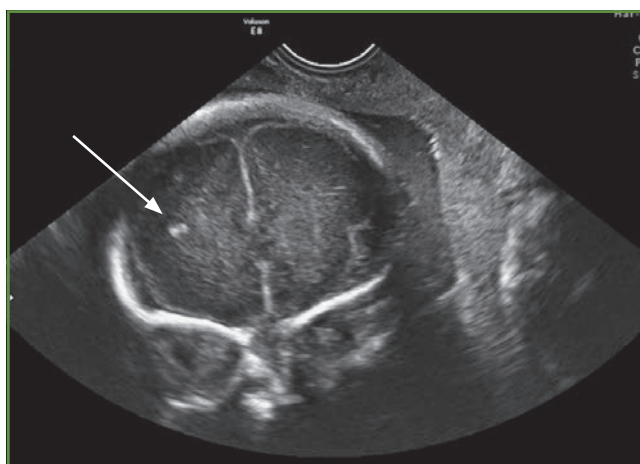
L'imagerie prénatale reste fondée sur l'échographie qui visualise très bien les anomalies cérébrales secondaires à une toxoplasmosis congénitale symptomatique, qu'il s'agisse d'une dilatation ventriculaire et/ou de lésions hyperéchogènes nodulaires intraparenchymateuses (**fig. 2**, page suivante). Une dilatation ventriculaire est corrélée à un mauvais pronostic à long terme, alors que la présence de lésions nodulaires multiples sans hydrocéphalie, comme celle de la **figure 3** (page suivante), peut s'accompagner d'un développement neurologique normal [8]. L'IRM apporte peu de renseignements complémentaires.

## 3. PCR

Le diagnostic biologique prénatal de l'infection fœtale repose sur l'amniocentèse, qui est effectuée à partir de 18 semaines d'aménorrhée (SA) et au moins 4 semaines après la date présumée de l'infection maternelle. La recherche du parasite est effectuée par *Polymerase chain reaction* (PCR). Les performances de cette technique ont été considérablement améliorées par l'introduction de la PCR en temps réel et par le changement de gène cible (remplacement du gène *B1* initialement retenu par une séquence "529-bp" beaucoup plus fréquemment exprimée dans le génome parasitaire). La PCR sur le



**FIG. 2 :** Échographie prénatale après une séroconversion maternelle au premier trimestre. Coupe sagittale. Dilatation ventriculaire associée des lésions nodulaires intraparenchymateuses (flèches).



**FIG. 3 :** Échographie prénatale à 26 SA après une séroconversion maternelle du premier trimestre. Coupe frontale. Lésion nodulaire intraparenchymateuse unique (flèche).

liquide amniotique a maintenant une sensibilité de plus de 90 % tout en ayant gardé une spécificité de 100 %, permettant d'affirmer l'infection de l'enfant dès la période prénatale [9, 10]. Les quelques faux négatifs persistants peuvent s'expliquer par un passage transplacentaire retardé du parasite ou par une charge parasitaire très faible, tous ces enfants étant asymptomatiques à la naissance [11]. L'inoculation du liquide amniotique à la souris en parallèle à la PCR a été progressivement abandonnée en raison de sa sensibilité bien moindre (50-60 %) et de son long délai de réponse (6 semaines *versus* quelques heures à quelques jours pour la PCR).

#### 4. Cas particuliers des séroconversions maternelles de début et de fin de grossesse

- En cas de toxoplasmose congénitale acquise après une séroconversion maternelle au premier trimestre, l'indication d'une interruption médicale de grossesse systématique a été longtemps discutée, la moitié des fœtus ayant des formes sévères (mort fœtale *in utero*, hydrocéphalie) et l'autre moitié dont les échographies prénatales étaient normales et dont la grossesse avait été interrompue avaient des foyers de

nécrose cérébrale à l'examen fœtopathologique. Néanmoins, sur ces séries anciennes, aucun ou presque de ces fœtus n'avait reçu de traitement prénatal avec sulfamide et pyriméthamine. Le devenir à long terme (moyenne de 50 mois, extrêmes 1 an-12 ans) de 36 enfants, infectés au premier trimestre avec des échos prénatales normales et traités en pré comme en postnatal, a été publié en 2007. Cette étude a montré que 28 enfants (78 %) sont restés asymptomatiques, 7 (19 %) ont développé une chorioretinite sans baisse importante de l'acuité visuelle et 1 seul (3 %) a eu une forme sévère avec un retard psychomoteur et une atteinte oculaire bilatérale [12]. Une interruption de grossesse n'a donc plus de raison d'être acceptée pour un fœtus infecté après une primo-infection maternelle du premier trimestre si les échographies anténatales restent normales.

- À l'opposé, les séroconversions maternelles acquises dans les dernières semaines de grossesse s'accompagnent d'un taux de transmission materno-fœtal élevé, et la réalisation d'une amniocentèse n'est pas toujours possible, ce qui conduit beaucoup d'équipes à proposer d'emblée un traitement par pyriméthamine et sulfamide. Dans cette

situation, la possibilité de rechercher de l'ADN parasite par PCR sur du liquide amniotique prélevé à l'accouchement a été récemment publiée : la sensibilité de la PCR était de 68 % tout en gardant une spécificité de 100 %. Surtout, elle a permis dans 26 % des cas un diagnostic plus précoce qu'avec les techniques sérologiques [13]. En raison du risque élevé d'infection congénitale après une séroconversion maternelle acquise lors des dernières semaines de la grossesse, la réalisation d'une césarienne ou le déclenchement du travail ont parfois été proposés dans le but de réduire la transmission verticale. Une étude récente a montré l'inefficacité de cette approche [14]. Le passage transplacentaire du parasite intervient probablement de manière rapide à ce terme.

#### Actualités épidémiologiques

En plus de cette évolution de la biologie et de la prise en charge prénatales, l'épidémiologie de la toxoplasmose a également changé de façon importante.

La séroprévalence chez les femmes enceintes était très élevée en France dans les années 60 (83 % en 1965). Elle a ensuite été mesurée par des

## REVUES GÉNÉRALES

### Prénatal

#### POINTS FORTS

- ➞ La séroprévalence des femmes françaises à l'accouchement vis-à-vis de la toxoplasmose diminue fortement depuis les années 60, ce qui augmente le coût du dépistage chez les femmes enceintes.
- ➞ L'intérêt du traitement par spiramycine en prénatal pour limiter le passage transplacentaire n'est toujours pas étayé avec certitude.
- ➞ Le pronostic à long terme des enfants infectés après une primo-infection maternelle de premier trimestre est bon, à condition d'être traités et d'avoir des échographies prénatales successives normales.
- ➞ Il n'y a pas d'intérêt à déclencher l'accouchement ou de faire une césarienne après une séroconversion maternelle des dernières semaines de la grossesse.

enquêtes nationales périnatales (ENP) en 1995, 2003 et 2010. La prévalence d'une immunisation vis-à-vis de la toxoplasmose chez les femmes venant d'accoucher a constamment diminué : de 54,3 % en 1995 à 43,8 % en 2003 et 36,7 % en 2010. Des modélisations l'estiment à 26,7 % en 2020 [15]. La séroprévalence augmente avec l'âge maternel (24,8 % à 20 ans et 50 % à 40 ans), et varie selon les régions.

La décroissance régulière et importante de la séroprévalence dans la population traduit une exposition moindre au parasite due à plusieurs facteurs :

- un changement de l'alimentation des chats domestiques au profit de croquettes et d'aliments en conserve réduit le niveau d'infestation des chats urbains ;
- chez les animaux d'élevage, la part croissante d'animaux issus d'élevages industriels chez lesquels la séroprévalence est beaucoup plus faible que chez les animaux fermiers. Par exemple la séroprévalence est inférieure à 1 % pour les porcs industriels et supérieure à 30 % pour ceux issus d'élevages traditionnels ;
- chez l'homme, la consommation croissante de viande congelée, la diminution de 30 % de la consommation de

viande ovine entre 2000 et 2010 ont également contribué à cette baisse ;  
– enfin, l'évolution des conditions de culture maraîchère des dernières décennies (sous serre, sur film plastique de paillage) va dans le sens d'une limitation du risque de contact avec les oocystes issus des déjections félines.

Ainsi, les 2/3 des femmes enceintes sont actuellement non immunisées contre la toxoplasmose, ce qui pourrait faire craindre une augmentation de l'incidence des séroconversions en cours de grossesse et donc des toxoplasmoses congénitales. En réalité, le phénomène est inverse, les nouveaux cas de toxoplasmose congénitale font l'objet d'une déclaration au centre national de référence de la toxoplasmose (réseau Toxosurv), et étaient de 270 en 2007 et de 202 en 2012 soit 2,5 pour 10 000 naissances vivantes. Cette importante évolution épidémiologique induit un coût croissant du dépistage tel qu'il est organisé en France, pour la détection d'un nombre de plus en plus faible de toxoplasmoses congénitales. Dans le contexte économique actuel, le rapport coût/efficacité de ce programme le fera probablement remettre en cause dans les années à venir par les autorités de tutelle.

#### Conclusion

La prise en charge des séroconversions maternelles de toxoplasmose en cours de grossesse est bien codifiée en France depuis le début des années 90. La PCR a pris une part croissante, permettant un diagnostic précoce de la toxoplasmose congénitale et l'amélioration du pronostic des enfants infectés. L'exposition de la population au parasite et donc l'incidence de la toxoplasmose congénitale se sont considérablement réduites durant les dernières décennies, rendant croissant le coût du programme de dépistage, et aboutira probablement à sa remise en cause dans sa forme actuelle.

#### Bibliographie

1. DUNN D, WALLON M, PEYRON F *et al.* Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*, 1999;353:1829-1833.
2. GRAS L, WALLON M, POLLAK A *et al.* Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*, 2005;94:1721-1731.
3. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S *et al.* Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 2007;369:115-122.
4. KIEFFER F, WALLON M, GARCIA P *et al.* Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*, 2008;27:27-32.
5. WALLON M, PEYRON F, CORNU C *et al.* Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*, 2013;56:1223-1231.
6. AVELINO MM, AMARAL WN, RODRIGUES IM *et al.* Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *BMC Infect Dis*, 2014;14:33.

7. PRUSA AR, KASPER DC, POLLAK A *et al.* The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis*, 2015;60:e4-e10.
8. MALINGER G, WERNER H, RODRIGUEZ LEONEL JC *et al.* Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn*, 2011;31: 881-886.
9. WALLON M, FRANCK J, THULLEZ P *et al.* Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol*, 2010;115:727-733.
10. BELAZ S, GANGNEUX JP, DUPRETZ P *et al.* A 10-year retrospective comparison of two target sequences, REP-529 and B1, for *Toxoplasma gondii* detection by quantitative PCR. *J Clin Microbiol*, 2015;53:1294-1300.
11. ROMAND S, WALLON M, FRANCK J *et al.* Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*, 2001;97:296-300.
12. BERREBI A, BARDOU M, BESSIERES MH *et al.* Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: a study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007;135:53-57.
13. FILISETTI D, YERA H, VILLARD O *et al.* Contribution of neonatal amniotic fluid testing to the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*, 2015 Feb 18. [Epub ahead of print].
14. WALLON M, KIEFFER F, HUISSOUD C *et al.* Cesarean delivery or induction of labor does not prevent vertical transmission of toxoplasmosis in late pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2014 Dec 22. [Epub ahead of print]
15. NOGAREDA F, LE STRAT Y, VILLENA I *et al.* Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980-2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect*, 2014;142:1661-1670.

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

## QUEL EST LE RÔLE DES FROMAGES ENFANTS DANS L'ÉVEIL ET L'ÉDUCATION ALIMENTAIRES DE L'ENFANT ?

Au travers d'une étude sociologique, le Pr Jean-Pierre Corbeau et une équipe de chercheurs de l'université de Tours se sont intéressés au rôle joué par les fromages enfants dans l'alimentation de ces derniers.

Menée en 2014, cette étude a été réalisée auprès de 25 familles et 40 enfants de 3 à 10 ans à l'aide d'entretiens semi-directifs et a été complétée par une observation de 225 enfants dans 4 cantines scolaires. Autant de données qui permettent de faire un état des lieux de la perception, de la consommation et des usages des fromages enfants.

### ■ Les fromages enfants contribuent à l'éveil sensoriel

Avant même leur dégustation, les fromages enfants mobilisent tous les sens de l'enfant qui analyse leurs aspects, leurs textures, leurs saveurs... et s'amuse notamment à ôter seul l'emballage. L'étude montre que l'enfant s'autonomise à travers toutes ces découvertes, qui lui permettent également de s'approprier totalement « son fromage ».

Lors de la dégustation, les fromages enfants permettent à l'enfant de découvrir de nouvelles saveurs et de nouvelles textures. Cette initiation le conduit parfois à imaginer des combinaisons gustatives : il les associe par exemple avec du pain ou innove même parfois davantage en s'impliquant dans l'acte culinaire avec ses parents.

### ■ Les fromages enfants participent à l'éducation alimentaire

Intégrés au sein des repas et consommés traditionnellement entre le plat et le dessert, les fromages enfants contribuent à la structuration des repas et à la construction du répertoire alimentaire de l'enfant.

Au-delà de l'univers fromager, les fromages enfants sont parfois qualifiés « d'aliments facilitateurs » dans la mesure où ils favorisent l'acceptation par l'enfant d'aliments souvent moins appréciés comme les légumes. Les fromages enfants permettent de faire découvrir et de faire aimer les fromages, mais aussi d'autres aliments. L'enfant accepte progressivement d'expérimenter de nouveaux goûts, d'étendre son choix et devient ainsi un « mangeur pluriel ».

Le moment du fromage s'inscrit dans le modèle alimentaire français et les parents l'affirment d'ailleurs en le décrivant comme un temps de partage et de découverte.



#### Le point de vue

DU PR. JEAN-PIERRE CORBEAU,  
PROFESSEUR ÉMÉRITE DE SOCIOLOGIE DE L'ALIMENTATION ET DE  
LA CONSOMMATION À L'UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS DE TOURS.

**Pr Corbeau, d'après votre étude, est-il possible d'affirmer que les fromages enfants sont particulièrement intéressants sur le plan nutritionnel ?**

Notre étude a permis de démontrer que les fromages enfants sont effectivement des alliés intéressants sur le plan nutritionnel. Totalement intégrés dans l'éducation nutritionnelle des enfants, les fromages enfants sont utilisés par les parents comme un repère astucieux.

En grandissant, les enfants cherchent à comprendre les conseils de leurs parents et commencent à s'intéresser aux effets sur leur santé. Ce constat est encore plus vrai chez les filles qui expliquent que la portion correspond à la juste dose de fromage à consommer.



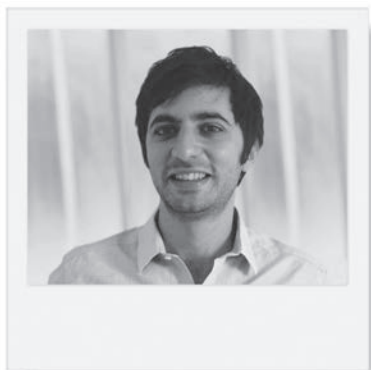
## REVUES GÉNÉRALES

### Pneumologie

# Tolérance des corticoïdes inhalés : toutes les molécules se valent-elles ?

**RÉSUMÉ :** Les effets secondaires systémiques principaux des corticoïdes inhalés (CI) portent sur la croissance, le métabolisme osseux et la fonction surrénalienne. Ils dépendent des propriétés des molécules choisies, de la dose réellement délivrée, de l'observance et de la susceptibilité individuelle.

Les effets systémiques des différents CI ont été étudiés principalement à des doses faibles à modérées, en poudre sèche, sur des durées de quelques mois et dans un nombre limité d'études. Les CI affectent la taille. Le déficit de taille s'installerait au cours des premiers mois, avant de se rattraper partiellement. Il serait de l'ordre de -1 cm à l'âge adulte après 5 années de traitement à doses modérées. Après un an de traitement l'effet sur la taille serait moindre pour la fluticasone propionate que pour le budésonide ou la béclo méthasone dipropionate. Le retentissement osseux semble léger, les données sont insuffisantes pour conclure à une différence d'effet osseux entre les différents CI. L'effet freinateur surrénalien n'est pas cliniquement significatif et serait comparable entre les CI.



→ G. LEZMI

Service de Pneumologie  
et d'Allergologie Pédiatriques,  
Hôpital Necker-Enfants malades,  
PARIS.

**L**es corticoïdes inhalés (CI) sont le traitement de première intention de l'asthme persistant. Les CI les plus utilisés chez l'enfant en France sont la fluticasone propionate (FP), le budésonide (BUD) et la béclo méthasone dipropionate (BDP). Les principaux effets secondaires systémiques des CI chez l'enfant concernent la croissance, le métabolisme osseux et la fonction surrénalienne [1].

L'objectif de cet article est de faire le point sur les effets indésirables systémiques principaux des différents CI chez l'enfant. Les effets secondaires locaux des CI ainsi que les complications de la corticothérapie orale ne sont pas traités dans ce chapitre.

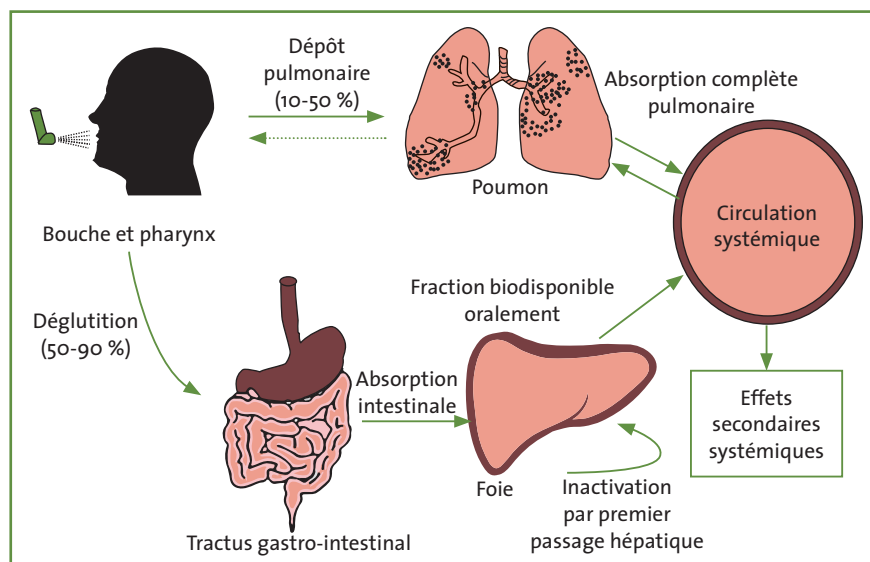
### Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'activité systémique des CI, responsable de leurs effets secondaires,

dépend de plusieurs facteurs : leur formulation (solution ou suspension), leurs propriétés pharmacocinétiques, leur posologie, la dose effectivement délivrée (elle-même dépendant des modalités d'inhalation, de la technique d'inhalation, de l'observance), la puissance de la molécule choisie (FP > BUD > BDP) ainsi que de facteurs génétiques (susceptibilité individuelle aux corticoïdes) [1, 2].

La pharmacocinétique des CI est schématisée sur la **figure 1** (page suivante). Les effets secondaires systémiques résultent du passage dans le sang de la molécule, sous sa forme active, depuis l'oropharynx et le tractus digestif (fraction déglutée) et le poumon.

Approximativement, 50-90 % de la dose inhalée se dépose dans la bouche et l'oropharynx. En l'absence de rinçage, une fraction importante est déglutée, absorbée via le tube digestif puis transportée jusqu'au foie où elle est inactivée (effet de premier passage



**FIG. 1 :** Pharmacocinétique des CI. Les effets systémiques résultent du passage dans la circulation générale de la forme active du corticoïde, depuis l'oropharynx et le tractus digestif (fraction déglutie) et le poumon (d'après [2]).

hépatique), avant d'atteindre la circulation générale. La fraction non inactivée par le foie atteignant la circulation générale peut provoquer des effets secondaires systémiques. La biodisponibilité orale (proportion déglutie disponible pour absorption systémique) est  $\leq 1\%$  pour la FP, d'environ  $10\%$  pour le BUD, d'environ  $40\%$  pour la BDP. Par ailleurs, l'effet de premier passage hépatique est plus important pour la FP et le BUD que pour la BDP. En général, les sprays (*Metered-dose inhaler*) délivrent moins de  $10\%$  de la dose aux voies aériennes ; l'utilisation d'une chambre d'inhalation augmente la fraction de la dose atteignant le poumon à  $20\%$  environ. La plupart des poudres sèches déposent  $70-90\%$  de la dose dans l'oropharynx, le Turbuhaler semble en déposer moins ( $40\%$ ).

Globalement,  $10-50\%$  de la dose inhalée atteint le poumon, avant d'être absorbée dans la circulation générale où elle peut induire des effets secondaires. Une forte biodisponibilité pulmonaire augmente donc l'effet bénéfique du CI, mais expose à plus d'effets indésirables.

### Effets sur la croissance

Les CI ralentissent la vitesse de croissance de la taille, et affectent la taille à court et à long terme. Une méta-analyse récente indique que la vitesse de croissance est ralentie de  $0,48\text{ cm/an}$  après 1 an de traitement chez les enfants asthmatiques traités avec des doses légères à modérées de CI par rapport à des enfants ayant pris une molécule contrôle [3]. Les enfants traités par CI à des doses équivalentes à  $200\text{ }\mu\text{g/jour}$  de BDP-HFA mesurent  $0,61\text{ cm}$  de moins que les contrôles après 1 an de traitement. Une seule étude randomisée contrôlée a évalué la taille à l'âge adulte de patients ayant reçu des CI dans l'enfance, il s'agit de l'étude CAMP [4]. Dans cette étude, 1 041 patients de 5-13 ans avec un asthme persistant léger à modéré ont été traités pendant 4-6 ans par BUD poudre sèche à des doses modérées ( $400\text{ }\mu\text{g/jour}$ ) ou par une molécule contrôle. À l'âge de 25 ans, les patients traités par BUD mesuraient  $1,2\text{ cm}$  de moins que ceux traités par le placebo. Ce déficit de taille était acquis au bout de 2 ans de traitement, et ne se

rattrapait pas après. L'effet sur la taille prédominait chez les filles, les enfants atopiques et prépubères.

Bien que peu d'études aient comparé les différents CI entre eux à dose et voie d'inhalation équivalentes, l'effet sur la vitesse de croissance semble molécule-dépendant [3]. De Benedictis *et al.* ont montré, chez 343 enfants asthmatiques de 4-11 ans, que la vitesse de croissance après 1 an de traitement était plus faible dans le groupe traité par BDP  $400\text{ }\mu\text{g/jour}$  poudre sèche ( $+4,10\text{ cm}$ ) que dans le groupe traité par FP  $400\text{ }\mu\text{g/jour}$  poudre sèche ( $+5,01\text{ cm}$ ) [5]. De même, Ferguson *et al.* ont montré, chez 233 enfants asthmatiques de 6-9 ans, que la vitesse de croissance était plus faible après 1 an de traitement dans le groupe traité par BUD poudre sèche  $400\text{ }\mu\text{g/jour}$  ( $+4,6\text{ cm}$ ) que dans celui traité par FP poudre sèche  $200\text{ }\mu\text{g/jour}$  ( $+5,5\text{ cm}$ ) [6]. Dans une étude portant sur 325 enfants asthmatiques prépubères, la vitesse de croissance et la taille étaient identiques après 1 an de traitement par FP poudre sèche  $100$  ou  $200\text{ }\mu\text{g/jour}$  ou placebo [7]. En revanche, plusieurs études ont montré que la BDP et le BUD à doses faibles et modérées ( $\leq 400\text{ }\mu\text{g/jour}$  poudre sèche) ralentissent la croissance de la taille (8-10). L'effet sur la croissance semble identique pour les doses faibles et modérées, et semble indépendant de la formulation (CFC, HFA, poudre sèche) [3].

Aucune étude n'a comparé entre eux les CI à fortes doses. L'effet sur la vitesse de croissance à 1 an semble plus important pour les fortes doses de CI, mais l'effet à long terme est inconnu. Une étude portant sur 177 enfants de 6-16 ans avec un asthme persistant modéré, a montré que les patients traités par BP  $800\text{ }\mu\text{g/j}$  avaient, après 1 an de traitement, une vitesse de croissance de la taille plus ralentie que les patients traités par BDP  $400\text{ }\mu\text{g/j}$  [11]. Dans une étude portant sur 55 patients de 6-10 ans traités par FP poudre sèche à fortes doses pen-

## REVUES GÉNÉRALES

### Pneumologie

dant 4 mois (1 000 µg/j 2 mois, puis 500 µg/j 2 mois), puis à des doses faible pendant 18 mois (100 µg/j), la taille finale après de 2 ans était la même que chez les patients ayant pris 200 µg/j de FP en continu pendant 2 ans [4]. La vitesse de croissance était diminuée de 40 % initialement, puis a accéléré dans les mois suivant l'arrêt des fortes doses, avant de se stabiliser. Il existe donc un effet-dose, mais également un effet-durée pour que les CI aient un impact sur la taille finale.

#### Effet sur l'os

Les CI inhalés ont un effet modeste sur l'os. Les résultats de l'étude CAMP ont montré qu'après 7 ans de traitement par BUD 400 µg/j poudre sèche, la croissance annuelle de la densité minérale osseuse (DMO) était légèrement ralentie chez les garçons mais pas chez les filles, qu'une ostéoporose était observée dans 4 cas et que le nombre de fracture était de 11-12 pour 1 000 patients-année [12]. Dans une autre étude sur 174 patients de 6-14 ans avec asthme persistant traités par FP 200 µg/j vs contrôles pendant 2 ans, la croissance de la DMO était identique entre les deux groupes à la fin de l'étude [13]. De même, le métabolisme osseux et la DMO étaient comparables chez 40 asthmatiques de 5-19 ans traités par fortes doses de FP (771 µg/j en moyenne, en spray avec chambre d'inhalation) depuis au moins 6 mois et chez 32 contrôles non asthmatiques [14]. Dans une étude épidémiologique ayant comparé près de 100 000 enfants de 4-17 ans traités par CI à plus de 300 000 contrôles, le risque absolu de fracture était plus élevé chez les enfants sous CI; mais après ajustement à la sévérité de l'asthme, ce surrisque disparaissait [15]. Le risque fracturaire semblait donc davantage lié à la maladie sous-jacente qu'à l'utilisation de CI.

Peu d'études ont comparé l'effet sur l'os des différents CI à doses et moda-

#### POINTS FORTS

- ➞ Les principaux effets secondaires systémiques des CI portent sur la croissance, l'os et la fonction surrénalienne.
- ➞ Les CI affectent la taille. Pour des doses modérées, le déficit de taille serait de -0,6 cm après un an de traitement, et de l'ordre de -1 cm à l'âge adulte après 5 années de traitement. La FP semble avoir moins d'effet sur la taille que le BUD ou la BDP.
- ➞ Les CI ont peu d'effet sur l'os; les données sont insuffisantes pour conclure qu'un CI a moins d'effet sur l'os qu'un autre CI.
- ➞ L'effet freinateur surrénalien n'est pas cliniquement significatif pour les doses standards, et semble comparable entre les CI.
- ➞ Minimiser les risques : prescrire la dose minimale efficace.

lités d'inhalation équivalentes. Rao *et al.* ont montré que la croissance de la DMO chez 23 asthmatiques de 5-10 ans, traités 20 mois par FP 200 µg/j ou BDP 400 µg/j en spray avec chambre d'inhalation (Volumatic), était comparable à celle du groupe placebo [16]. Dans l'étude de Ferguson *et al.* (cf. supra), les variations de DMO chez les patients traités 1 an par FP 200 µg/j ou BUD 400 µg/j étaient identiques [6].

#### Effet freinateur surrénalien

L'axe surrénalien est freiné par la prise CI de façon dose-dépendante. Dans une étude portant sur 28 asthmatiques de 6-12 ans, le traitement par FP 375 µg/j pendant 15 jours induisait une réduction du cortisol libre urinaire (CLU) par rapport au placebo [17]. La cortisolémie après test au synacthène était diminuée chez des enfants de 5,5-15 ans après 2 mois de traitement par BUD 800 µg/j, ou FP 500 µg/j en poudre sèche, par rapport à celle mesurée avant traitement [18]. En revanche, dans une étude portant sur 178 asthmatiques de 4-8 ans traités par aérosols de BUD de 0,5 à 2 mg/jour ou placebo, les cortisolémies basales et après test au synacthène étaient identiques avant et après 3 mois de traitement entre les groupes BUD et placebo [19].

Peu d'études ont comparé chez l'enfant l'effet freinateur surrénalien des différents CI à doses et modalités d'inhalation équivalentes. Dans une étude portant sur 17 patients de 7-14 ans, traités de façon séquentielle par FP 200 µg/j, BDP 400 µg/j, BDP 800 µg/j en poudre sèche, le cortisol libre urinaire était plus bas après traitement par BDP 400 µg/j ou 800 µg/j qu'après FP 200 µg/j [20]. Dans l'étude de Benedictis *et al.* (cf. supra), le CLU était identique après 1 an de traitement par BDP 400 µg/j ou FP 400 µg/j [5]. Dans l'étude de Fergusson *et al.* (cf. supra), le CLU n'était pas modifié après 1 an de traitement par des doses modérées de FP ou de BUD [6]. En revanche, Rao *et al.* (cf. supra) ont montré que la cortisolémie matinale était plus basse dans le groupe BDP 400 µg/j que dans le groupe FP 200 µg/j après 20 mois de traitement [16].

Le risque d'insuffisance surrénalienne aiguë est faible. Une série a été rapportée chez 28 enfants de 3,3-10 ans (23 avec hypoglycémie symptomatique et 5 avec symptômes insidieux), près de 90 % étaient traités par FP [21]. Les patients recevaient tous de fortes doses de CI (500-2 000 µg/j), et la surveillance thérapeutique était inadaptée: absence d'évaluation de l'efficacité du traitement et de tentative de réduction de

doses de CI, absence d'avis pneumo-pédiatrique malgré l'utilisation de posologie élevée de CI.

## Conclusion

La FP aurait moins d'effet sur la taille que la BUD ou la BDP. Les données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure qu'un CI a moins d'effet sur l'os qu'un autre. L'effet freinateur surrénalien semble comparable entre les trois molécules. Les rares cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été principalement rapportés sous FP à forte dose.

En pratique, il convient de prescrire les CI à dose minimale efficace et de réévaluer régulièrement leur posologie. Il faut préférer les CI à index thérapeutique élevé: FP > BUD > BDP. Il convient de mesurer la taille régulièrement et de la reporter sur une courbe de croissance. Lorsque l'asthme n'est pas contrôlé: vérifier l'observance et la technique d'inhalation, l'existence de FDR de mauvais contrôle (environnement, allergie, RGO, rhinite, tabac), et préférer (à partir de 4 ans) l'association à un bronchodilatateur de longue durée d'action plutôt que l'augmentation des doses de CI. Il convient également de rassurer les patients et les familles: les bénéfices des CI sont supérieurs aux risques.

## Bibliographie

1. FUHLBRIGGE AL, KELLY HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med*, 2014;2:487-496.
2. DERENDORF H, NAVE R, DROLLMANN A *et al*. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*, 2006;28:1042-1050.
3. ZHANG L, PRIETSCH SO, DUCHARME FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014;7:CD009471.
4. KELLY HW, STERNBERG AL, LESCHER R *et al*. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*, 2012;367:904-912.
5. DE BENEDICTIS FM, TEPPER A, GREEN RJ *et al*. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001;155:1248-1254.
6. FERGUSON AC, VAN BEVER HP, TEPPER AM *et al*. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respiratory Med*, 2007;101:118-129.
7. ALLEN DB, BRONSKY EA, LA FORCE CF *et al*. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr*, 1998;132:472-477.
8. TINKELMAN DG, REED CE, NELSON HS *et al*. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics*, 1993;92:64-77.
9. PAUWELS RA, PEDERSEN S, BUSSE WW, TAN WC, CHEN YZ, OHLSSON SV *et al*. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2003;361:1071-1076.
10. MARTINEZ FD, CHINCHILLI VM, MORGAN WJ *et al*. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011;377:650-657.
11. VERBERNE AA, FROST C, DUIVERMAN EJ *et al*. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;158:213-219.
12. KELLY HW, VAN NATTA ML, COVAR RA *et al*. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*, 2008;122:e53-e61.
13. ROUX C, KOLTA S, DESFOUGERES JL *et al*. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics*, 2003;111:e706-e713.
14. GRIFFITHS AL, SIM D, STRAUSS B *et al*. Effect of high-dose fluticasone propionate on bone density and metabolism in children with asthma. *Pediatric Pulmonology*, 2004;37:116-121.
15. VAN STAA TP, BISHOP N, LEUFKENS HG *et al*. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporosis International*: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2004;15:785-791.
16. RAO R, GREGSON RK, JONES AC *et al*. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J*, 1999;13:87-94.
17. AGERTOFT L, PEDERSEN S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. *Pediatric Allergy and Immunology*: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2010;21:e199-e205.
18. KANNISTO S, KORPI M, REMES K *et al*. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:652-657.
19. SHAPIRO G, MENDELSON L, KRAEMER MJ *et al*. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1998;102:789-796.
20. WOLTERS OD, HANSEN M, JUUL A *et al*. Knemometry, urine cortisol excretion, and measures of the insulin-like growth factor axis and collagen turnover in children treated with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatric Research*, 1997;41:44-50.
21. TODD GR, ACERINI CL, ROSS-RUSSELL R *et al*. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*, 2002;87:457-461.

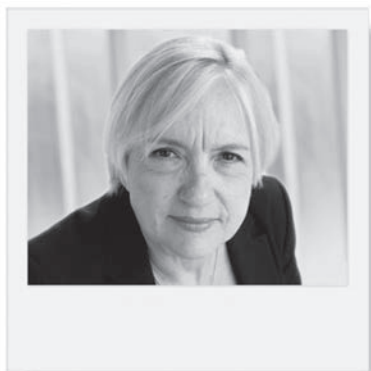
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## REVUES GÉNÉRALES Pédopsychiatrie

# L'anorexie du nourrisson : quand recourir au pédopsychiatre ?

**RÉSUMÉ :** En présence d'un nourrisson qui refuse de manger, il est important d'analyser, d'une part, la symptomatologie exacte de ce refus – sélectif ou global, accompagné ou non d'anxiété, avec ou sans troubles cognitifs – et, d'autre part, d'explorer les pratiques parentales et d'évaluer les quantités ingérées et le retentissement staturo-pondéral.

Ainsi, on pourra différencier des difficultés mineures de troubles réels du comportement alimentaire nécessitant une approche pédopsychiatrique.



→ M.-F. LE HEUZEY  
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

**L**es parents sont souvent préoccupés par le comportement alimentaire de leurs jeunes enfants, et 50 % des mères interrogées disent qu'au moins un de leurs enfants ne mange pas assez. Ainsi, des difficultés alimentaires existeraient chez 25 à 35 % des enfants en population générale.

Mais ces difficultés alimentaires sont très variées avec un large éventail de sévérité, allant de formes légères ("petit mangeur" ou mangeur difficile) à des formes graves (comme dans l'autisme). Seulement 1 à 5 % des enfants souffriraient d'un réel trouble du comportement alimentaire [1].

Il n'y a pas de définition consensuelle de l'anorexie du nourrisson, et le terme n'existe pas dans les classifications internationales.

La classification DSM-IV [2] distinguait les troubles de l'alimentation de la première ou deuxième enfance : difficultés alimentaires se manifestant par une incapacité persistante et durable (plus d'un mois), avec absence de prise de poids ou perte de poids significative, et

les troubles du comportement alimentaire aux autres âges de la vie : anorexie mentale et boulimie. Dans le DSM-5 [3], il n'y a plus d'individualisation en fonction de l'âge, et une nouvelle catégorie est décrite : le trouble alimentaire restrictif (ou évitement alimentaire).

Il est défini par les critères suivants :

- Trouble du comportement alimentaire avec un signe ou plus :
  - perte de poids significative ou absence de croissance ;
  - carence nutritionnelle ;
  - dépendance à une nutrition entérale ou à des suppléments ;
  - retentissement marqué sur le fonctionnement psychosocial.
- N'est pas en lien avec un manque de nourriture ou une pratique culturelle.
- Ne survient pas durant une anorexie mentale ou une boulimie.
- N'est pas mieux expliqué par une cause organique ou un trouble mental. Cette définition recouvre donc un grand nombre de situations de restriction alimentaire, à tous les âges.

## ■ Démarche diagnostique

Comme le propose l'équipe de I. Chatoor [4], la **démarche diagnostique** en cas de restriction alimentaire chez un jeune enfant va suivre plusieurs étapes.

### 1. L'enfant

- Âge, poids, taille, signes de dénutrition ?
- Pathologie somatique ? Ce diagnostic est évidemment du ressort du pédiatre, mais comme le soulignent actuellement tous les auteurs, il ne doit pas y avoir opposition entre trouble alimentaire organique et non organique, car l'intrication des facteurs est fréquente, d'autant que les explorations médicales peuvent favoriser des difficultés alimentaires.
- Le développement cognitif et affectif.
- Le comportement alimentaire lui-même : s'agit-il d'un enfant qui mange peu ? D'un enfant qui sélectionne ? Ou d'un enfant qui a peur de manger ?

### 2. Les parents

- Ont-ils une bonne estimation des quantités ingérées ?
- Quelle est leur attitude éducative générale ?
- Quel est leur rapport à l'alimentation : bon mangeur, phobique, anxieux, orthorexique ?
- Comment nourrissent-ils l'enfant ?

Les pratiques parentales sont influencées par les valeurs culturelles et la relation parents/enfant. Parmi les quatre styles décrits, le **recommandé est le style "répondeur"** : il y a un partage de la responsabilité du repas entre les parents et l'enfant. Le parent détermine

où, quand et ce que l'enfant va manger (en quantité et qualité), il donne des limites, parle positivement de la nourriture et répond aux signaux de faim de l'enfant.

Les autres styles ne sont pas adaptés. La moitié des mères et beaucoup de pères appartiendraient au groupe de **style "contrôleur"** : ils ignorent les signaux de faim, et peuvent utiliser la force, la contrainte, ou des récompenses inappropriées.

Dans le **style "indulgent"**, les parents nourrissent l'enfant quand il le demande, présentent de multiples aliments, font des plats spéciaux, ne donnent pas de limites et ne respectent pas les signes de faim et satiété.

Enfin, le **style "négligent"** concerne des parents qui abandonnent la responsabilité de l'alimentation, il n'y a pas d'échange entre parent et enfant, le parent ignore non seulement les besoins nutritionnels mais aussi les besoins affectifs. Il s'agit de parent(s) souffrant de dépression ou d'autres troubles psychiatriques.

## ■ Les tableaux cliniques

### 1. Si la plainte est que l'enfant refuse de manger

>>> **L'anorexie infantile** [5, 6], dans sa forme traditionnelle, se manifeste lors de la diversification et du passage à la cuillère. L'enfant mange quelques petites bouchées, puis refuse d'ouvrir la bouche et d'avaler quoi que ce soit. Il est actif, curieux, énergique. Il ne manifeste pas de signes de faim ni d'intérêt pour la nourriture, et préfère jouer. Il ne reste pas calme durant le repas. L'enfant ne prend pas de poids, ou peut en perdre ; il existe des signes de malnutrition avec retentissement sur le développement staturo-pondéral. Les préoccupations

parentales sont importantes, marquées par l'anxiété et le sentiment de frustration. La mère accepte que l'enfant joue pendant les repas ou propose elle-même des distractions, elle utilise des stratagèmes pour détourner son attention, elle donne à manger à l'enfant de façon très fréquente, parfois même la nuit, et tente de le nourrir de force ou par surprise.

Pendant longtemps, on a fait porter à la mère seule la "responsabilité" de l'anorexie de son enfant. En fait, ce trouble survient à l'interface entre un enfant à tempérament difficile (très réactif, irritable, irrégulier dans ses rythmes biologiques de sommeil et d'alimentation) et une mère vulnérable (anxieuse, dépressive, atteinte d'un trouble du comportement alimentaire). Les facteurs de risque de l'un entremêlés à ceux de l'autre débouchent sur une altération des interactions lors des repas.

Les repas se déroulant dans le conflit, l'enfant associe ensuite repas et souffrance, avec aggravation réciproque des comportements négatifs de l'enfant et de la mère. Dans ces cas extrêmes, une prise en charge spécialisée est nécessaire pour stopper l'escalade.

>>> Mais, dans de nombreux cas, on parle plutôt d'**enfant petit mangeur** [7-9], car il n'y a pas de dénutrition clinique. L'enfant mange des aliments relativement variés, mais de petites quantités le rassasient. Lui aussi aime mieux jouer que manger, il est "menu", vif, opposant, un peu tyrannique.

Alors qu'on a longtemps considéré ce comportement de petit mangeur comme bénin et sans importance, certains arguments (tempérament de l'enfant, évolution à distance...) laissent à penser qu'il s'agit d'une forme atténuée d'anorexie infantile, et qu'elle est un facteur de vulnérabilité pour l'apparition d'une anorexie mentale à l'adolescence.

## REVUES GÉNÉRALES

### Pédopsychiatrie

Certains travaux ont montré que même sans perte de poids, ces petits mangeurs garçons ou filles ont, dans le premier mois de vie, des modes de succion différents de ceux des sujets contrôles ; puis lors de la diversification alimentaire, ils acceptent un nombre plus restreint d'aliments (moins de légumes). Quant aux filles petites mangeuses, elles n'augmentent pas leurs prises alimentaires entre 3,5 et 5,5 ans [10]. La vigilance du pédiatre est donc nécessaire.

>>> Dans les premiers mois de vie, certains enfants sont trop irritables, et ne parviennent pas à être suffisamment calmes et détendus pour être nourris ; d'autres boivent très vite, et sont rassasiés avant d'avoir bu toute la ration ; ou d'autres encore sont trop somnolents, et s'endorment pendant la tétée. Ce comportement, appelé parfois **trouble de la régulation homéostatique**, n'est pas préoccupant si le médecin aide la mère et l'enfant dans leur ajustement réciproque. Le trouble pourrait se fixer si la mère est dépressive, anxieuse, stressée ; si elle manque de confiance en elle, et n'arrive pas à gérer l'irritabilité ou la somnolence de l'enfant.

>>> Bien différent et diagnostic différentiel de l'anorexie infantile : le **trouble de l'attachement ou de la réciprocité** : le trouble apparaît tôt, entre 2 et 6 mois. À l'examen, non seulement l'enfant est dénutri, mais il présente aussi des signes de retard de développement moteur, cognitif et affectif : apathie, retrait, mimique figée, absence de sourire, manque d'initiative, manque d'interaction, retard intellectuel. Les repas sont marqués par la pauvreté des échanges entre l'enfant et sa mère, voire une absence totale de réciprocité. L'enfant est en état de carence tant nutritionnelle qu'affective. Il y a urgence à mettre en place une prise en charge multidisciplinaire à la fois médicale et psychiatrique. En effet, les mères souffrent de troubles psychiatriques

#### POINTS FORTS

- ➔ L'alimentation du jeune enfant repose sur la bonne adaptation entre le tempérament de l'enfant et la disponibilité affective des parents.
- ➔ Les parents sont des modèles.
- ➔ La nourriture n'est pas une récompense ou une punition.
- ➔ Pas de distracteur durant les repas.

(schizophrénie, alcoolisme, toxicomanie, dépression), ou sont des femmes victimes de maltraitance.

#### 2. Si la plainte est que l'enfant sélectionne

Cette sélectivité, appelée parfois néophobie, apparaît lors de la diversification. L'enfant refuse tel aliment ou telle catégorie de nourriture, en fonction du goût, de la texture, de l'odeur, de la consistance ou de la couleur avec, au fil du temps, un répertoire d'aliments acceptés très restreint. Si l'enfant refuse tous les aliments devant être mâchés, on peut observer un déficit de développement de la motricité orale.

Ce sont généralement des enfants anxieux, qui ressentent une sensation d'insécurité et dont l'anxiété est accentuée par l'anxiété maternelle. Au maximum est réalisé un tableau d'hypersélection alimentaire où l'enfant n'accepte que deux ou trois types d'aliments, avec parfois d'autres signes anxieux : impossibilité de marcher dans le sable ou dans l'herbe, difficulté pour accepter certains vêtements ("ça gratte"), ou hypersensibilité aux bruits ou aux odeurs.

Les formes les plus graves de sélectivité sont observées chez les enfants souffrant d'un trouble du spectre autistique [11]. Des études ont montré les caractéristiques de ces sélectivités : texture, odeur, marque, forme, alors que la couleur et la température ne semblent pas

les différencier des enfants contrôles. Certains enfants refusent le passage du liquide au solide.

Il est utile de rappeler que l'examen pédiatrique peut, dès les premiers mois de vie, repérer les signes d'alerte des troubles autistiques : altération des interactions sociales (sourire, regard...), les troubles de la communication non verbale (puis verbale) et éventuellement les particularités motrices. Les prises en charge les plus précoces possibles des enfants souffrant de troubles du spectre autistique ont montré leur intérêt ; il y a donc une quasi urgence à orienter ces enfants.

#### 3. La peur de manger

Enfin, devant un enfant qui refuse de manger, il faut se demander s'il ne s'agit pas d'une **peur de manger**. Le refus alimentaire survient après traumatisme de l'oropharynx ou de l'œsophage, soit ponctuel et familial (fausse route, forçage alimentaire), soit dans un contexte médical (sonde d'intubation ou d'aspiration, assistance nutritionnelle entérale). Lors du traumatisme, l'enfant a manifesté une grande détresse.

Le refus alimentaire peut être total sur tous les aliments, ou sélectif (refus du solide, mais pas du mixé ou du liquide, refus du biberon et pas de la cuillère...). L'enfant manifeste des signes d'anxiété anticipatoire dans les situations précédant le repas (à la vue du biberon, ou

du bavoir, ou s'il entend les bruits de préparation du repas). L'enfant est en détresse quand on essaie de le nourrir. Il ferme la bouche et, s'il y a forçage, il recrache, vomit, ou accumule la nourriture dans un coin de sa bouche et recrache plus tard, mais n'avale pas. Le statut nutritionnel de l'enfant est variable, mais il peut y avoir grave déshydratation et dénutrition si le refus est global. Le traitement relève d'une prise en charge en thérapie cognitivo-comportementale.

## Conclusion

Chez le jeune enfant, les situations conflictuelles autour de l'alimentation sont nombreuses : certaines bénignes, d'autres plus préoccupantes ; mais on s'efforcera de ne pas mettre d'étiquette d'anorexie qui garde souvent une connotation péjorative auprès des parents. L'analyse sémiologique des difficultés est fondamentale, tant au plan relationnel qu'au plan nutritionnel. Mais même s'il n'y a pas de retentissement pondéral important, il faut savoir prendre en considération la plainte de la famille. Aucune mère ne doit plus entendre *"ce n'est pas grave, un enfant ne se laisse pas mourir de faim"*. Cette phrase ne rassure aucune mère anxieuse ; elle est sans efficacité, voire peut-être délétère.

S'il n'y a pas de signe de gravité, il est important d'aider la famille à mettre en place un cadre :

- pas de distraction pendant les repas (ni jouet, ni TV, ni tablette, ni téléphone) ;

- le parent garde une attitude naturelle et neutre ;
- la durée du repas est limitée ;
- le nombre de repas ou de collations est limité (4/5 selon l'âge), et rien n'est donné en dehors de ceux-ci à part de l'eau ;
- les aliments sont adaptés à l'âge [12] ;
- de nouveaux aliments sont introduits régulièrement (avec 8 à 10 présentations répétées pour chaque) ;
- l'enfant est encouragé à manger par lui-même, et on accepte qu'il se salisse.

Les techniques de renforcement positif et de *time out* peuvent être expliquées aux parents pour qu'ils adoptent des comportements adéquats en cas de "bons comportements" ou, au contraire, de refus.

Si les difficultés et l'anxiété parentale persistent, une prise en charge en psychothérapie est justifiée.

## Bibliographie

1. MOUREN MC, DOYEN C, LE HEUZEY MF *et al.* Troubles du comportement alimentaire de l'enfant. Du nourrisson au préadolescent ; Elsevier Masson 2011.
2. American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Texte révisé DSM-IV-TR. Traduction française J.D. Guelfi. Masson, Paris 2004.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th. Washington DC 2013. Traduction française : MA Crocq et JD Guelfi. Elsevier Masson 2015.
4. KERZNER B, MILANO K, CHATOOR I *et al.* A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics*, 2015;135:344-353.
5. CHATOOR I. Feeding disorders in infants and toddlers: diagnosis and treatment. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 2002; 11:163-183.
6. AMMANITI M, LUCARELLI L, CIMINO S *et al.* Maternal psychopathology and child risk factors in infantile anorexia. *Int J Eat Disord*, 2009;6:1-8.
7. CARRUTH BR, SKINNER JD. Revisiting the picky eater phenomenon: neophobic behaviours of young children. *J Am Coll Nutr*, 2000;19:771-780.
8. LEUNG AK, MARCHAND V, SAUVE RS; Canadian Paediatric Society. Nutrition and gastroenterology Committee. The "picky eater": the toddler or preschooler who does not eat. *Paediatr Child Health*, 2012;17:455-460.
9. ONG C, PHUAH KY, SALAZAR E *et al.* Managing the "picky eater" dilemma. *Singapore Med J*, 2014;55:184-189.
10. JACOBI C, AGRAS WS, BRYSON S *et al.* Behavioral validation, precursors, and concomitants of picky eating in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2003;42:76-84.
11. HUBBARD KL, ANDERSON SE, CURTIN C *et al.* A comparison of food refusal related to characteristics of food in children with autism spectrum disorder and typically developing children. *J Acad Nutr Diet*, 2014;114:1981-1987.
12. LE HEUZEY MF, TURBERG-ROMAIN C, LELIÈVRE B. Comportement alimentaire des nourrissons et jeunes enfants de 0 à 36 mois : comparaison des habitudes des mères. *Arch Pediatr*, 2007;14:1379-1388.

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

## REPÈRES PRATIQUES

### Pneumologie

# Diagnostic de la tuberculose : IDR et/ou tests interféron gamma ?



→ C. DELACOURT

Service de  
Pneumologie  
Pédiatrique, Hôpital  
Necker-Enfants  
Malades, PARIS.

Chez un enfant suspect d'infection tuberculeuse, la recherche d'une réponse immunitaire spécifique vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* est un élément central de la démarche diagnostique. Cette recherche a été très longtemps fondée sur l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine. Ce test possède de nombreuses insuffisances : difficultés de réalisation, grande variabilité intra-lecteur et surtout inter-lecteur, manque de spécificité chez les enfants vaccinés par le BCG.

Depuis quelques années, sont apparus des tests *in vitro* très prometteurs, car utilisant un nombre limité d'antigènes (ESAT-6, CFP-10, TB7.7), tous très spécifiques du complexe *tuberculosis*, et absents des souches vaccinales *M. bovis*. Il n'y a donc pas de réaction croisée avec le BCG. Deux tests sont actuellement commercialisés, le QuantiFERON-TB Gold-InTube (QFT) et le T-SPOT.TB (T-SPOT). Ils mesurent la libération d'interféron gamma par les lymphocytes du patient après stimulation par les antigènes spécifiques, et sont regroupés sous l'appellation générique de tests de libération de l'interféron gamma (*interferon-gamma release assays* [IGRA]).

### Aspects pratiques des IGRA

Le QFT s'effectue sur sang total, à partir de trois tubes prêts à l'emploi : témoin négatif (aucun antigène), témoin positif (mitogène non spécifique : phytohémagglutinine) et antigènes spécifiques. Pour la qualité du test, un certain nombre

d'impératifs techniques doivent être respectés : chaque tube doit contenir 1 mL de sang, être vigoureusement secoué après prélèvement, ne pas être réfrigéré et être mis en incubateur au maximum 16 heures après le prélèvement. Après une nuit d'incubation, la libération d'interféron gamma induite par les antigènes spécifiques est interprétée en fonction des témoins négatifs et positifs. Un test peut être qualifié d'indéterminé en l'absence de bons contrôles, positifs ou négatifs.

Le test T-SPOT est réalisé sur un isolement de cellules mononucléées, à partir d'un prélèvement sanguin standard. Le tube doit parvenir en moins de 32 heures au laboratoire, sans être réfrigéré. Une fois isolées, les cellules sont mises en suspension dans des boîtes de culture dont le fond est tapissé d'anticorps anti-IFN gamma. Comme pour le QFT, les conditions témoin négatif, témoin positif et antigènes spécifiques sont testées. En cas de libération d'IFN gamma, ce facteur est capté par les anticorps, et est révélé sous forme de "spot", grâce à un deuxième anticorps, par une technique dite "en sandwich".

**Ces tests ne sont actuellement pas inscrits à la nomenclature des actes biologiques, et restent à la charge des patients ou de l'établissement prescripteur.**

### IDR ou IGRA pour le diagnostic de tuberculose-maladie de l'enfant ?

La spécificité de l>IDR est médiocre en population vaccinée. Les méta-analyses montrent que, dans une population vaccinée par le BCG avant l'âge d'un an, la spécificité associée au seuil de 15 mm est de 97,4 %, mais celle associée au seuil de 10 mm n'est que de 91,5 %. Si le vaccin est réalisé après l'âge d'un an, les spécificités sont très mauvaises (80,7 % pour le seuil de 15 mm), rendant l>IDR ininterprétable dans cette situation [1]. Les tests IGRA ont une meilleure spécificité que l>IDR, autour de 97-98 % [2]. En revanche, les sensibilités de ces différents tests sont identiques dans la tuberculose-maladie (TM) de l'enfant, voire un peu inférieures pour les IGRA. Dans les études comparant simultanément les trois tests chez l'enfant, les sensibilités de l>IDR, du QFT et du T-SPOT sont respectivement de 85 %, 78 % et 76 % [2]. Les analyses restreintes aux cas microbiologiquement confirmés montrent des sensibilités respectives de 86 %, 86 % et 79 % [2].

## POINTS FORTS

- ➞ La réalisation d'un test immunitaire, IDR ou IGRA, est un élément central de la démarche diagnostique chez un enfant suspect d'infection tuberculeuse.
- ➞ Les IGRA ont démontré deux avantages importants sur l'IDR : spécificité nettement supérieure en population vaccinée et bien meilleure reproductibilité de l'interprétation du test.
- ➞ Les IGRA n'ont pas une meilleure sensibilité que l'IDR dans la tuberculose-maladie de l'enfant.
- ➞ Suite à un contact avec un cas de tuberculose, il y a plus d'enfants avec une IDR positive que d'enfants avec un IGRA positif. La valeur pronostique des discordances IDR +/IGRA- reste insuffisamment étudiée. Le risque d'évolution vers une tuberculose-maladie apparaît toutefois très faible dans cette situation, justifiant la possibilité de dépister les enfants de plus de 5 ans avec un IGRA, en remplacement de l'IDR.
- ➞ Les IGRA sont utilisables chez les jeunes enfants. Toutefois, la connaissance insuffisante de la valeur pronostique des discordances IDR +/IGRA- chez l'enfant de moins de 5 ans, à haut risque d'évolution rapide vers la tuberculose-maladie en cas d'infection, a fait maintenir l'indication de l'IDR dans les dépistages de ces jeunes enfants exposés à un cas de tuberculose.

Aucun de ces tests n'ayant une sensibilité de 100 %, cela signifie qu'un test négatif n'exclut pas le diagnostic de TM chez un enfant. La concordance de l'IDR et des IGRA est habituellement très bonne dans la TM de l'enfant. Il y a toutefois quelques discordances possibles : IDR négative et IGRA positif, ou IDR positive et IGRA négatif. Lorsqu'une suspicion clinique et/ou radiologique de tuberculose n'est pas confirmée par un premier test, il est donc tout à fait licite de compléter les investigations par un deuxième test.

### IDR ou IGRA pour le diagnostic d'infection tuberculeuse latente (ITL) de l'enfant ?

La recherche et le traitement d'une ITL chez un enfant exposé à un cas de tuberculose est un élément central de la prévention des cas de TM de l'enfant. Les comparaisons des performances de l'IDR et des IGRA dans cette situation est difficile, car il

n'existe pas de test de référence pour affirmer la réalité d'une infection latente.

Les points actuels de certitude sont :

>>> Après exposition, il y a plus d'enfants avec une IDR positive que d'enfants avec un IGRA positif. Cette discordance est importante, avec 40 à 50 % des enfants avec IDR positive ayant un IGRA négatif, même en considérant un seuil de 15 mm [3].

>>> La valeur prédictive des IGRA sur l'apparition d'une tuberculose active chez les sujets infectés non traités est au moins égale, et même probablement meilleure, à celle de l'IDR [4]. Cela suggère que les personnes à risque d'évolution vers une TM sont principalement (sinon exclusivement) identifiées par un IGRA positif.

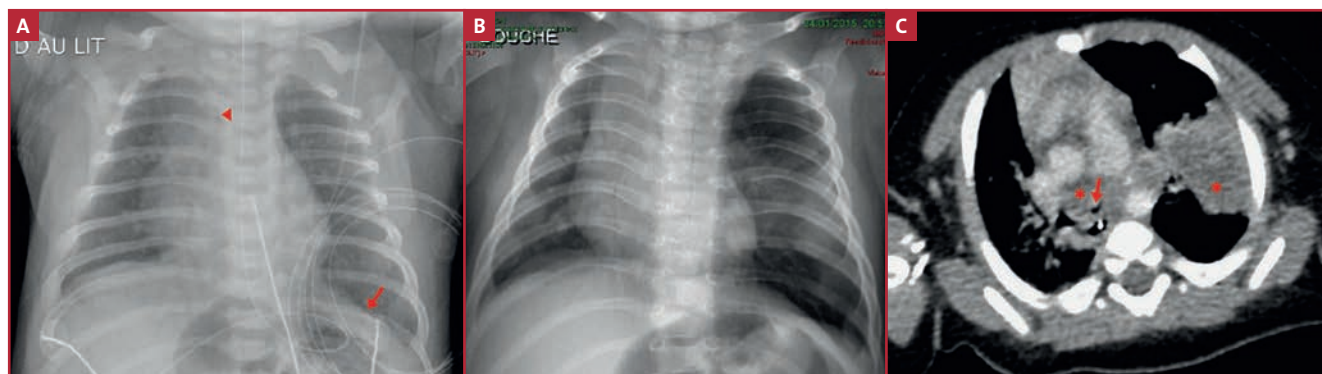
>>> La valeur pronostique des discordances (IDR+/IGRA-) reste toutefois mal connue dans les sous-groupes à risque élevé d'évolution vers la TM, comme les enfants de moins de 5 ans. Pour cette raison, les recommandations françaises sont de ne pas remplacer l'IDR par l'IGRA pour le dépistage d'enfants de moins de 5 ans. Au-delà de cet âge, la recherche d'une ITL peut être faite au choix par l'IDR ou un IGRA. Il n'y a pas de recommandation de faire les deux tests simultanément.

### IDR ou IGRA chez l'enfant de moins de 5 ans ?

L'utilisation des IGRA chez les jeunes enfants est discutée en raison de deux problèmes potentiels : une plus grande fréquence de tests indéterminés et une diminution de la sensibilité de ces tests, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans. Les études publiées sont toutefois très discordantes et souvent basées sur des séries monocentriques incluant peu d'enfants. Les études multicentriques, avec un nombre plus conséquent de nourrissons, sont plus favorables aux performances des IGRA chez le jeune enfant. C'est en particulier le cas des résultats du réseau européen [5]. Dans cette étude :  
 – la sensibilité des tests immunitaires, IDR comme IGRA, augmente avec l'âge, avec même une influence de l'âge plus marquée pour l'IDR que pour les IGRA ;  
 – on retrouve chez l'enfant de moins de 2 ans à risque d'ITL les mêmes discordances entre IDR et IGRA que chez l'enfant plus grand : 40 % des nourrissons avec QFT négatif avaient une IDR positive (10 mm ou plus), mais 36 % des enfants avec QFT positif avaient une IDR inférieure à 10 mm ! La valeur pronostique de ces discordances n'est pas explorée dans cette étude ;  
 – le taux de tests indéterminés est augmenté chez le nourrisson, mais reste "acceptable" : entre 3 et 4 %, comparativement à environ 1 % après 5 ans. On est très loin de chiffres atteignant 30 à 40 % de tests indéterminés dans d'autres études.

## REPÈRES PRATIQUES

### Pneumologie



**FIG. 1 :** Enfant vaccinée par le BCG à la naissance, sans contact connu avec une personne tuberculeuse. **A.** Radiographie à J20, devant un tableau de bronchiolite : signes de distension gauche (verticalisation du diaphragme [flèche] et refoulement trachéal [tête de flèche]) ; **B.** Nouvelle radiographie à 2,5 mois pour toux quotidienne et gêne respiratoire : majoration du piégeage gauche et apparition d'une opacité gauche ; **C.** Scanner thoracique à 2,5 mois : lésions ganglionnaires et parenchymateuses nécrosées (\*), compression de la bronche souche gauche (flèche). Tubages gastriques négatifs à l'examen microscopique. IDR = 11 mm d'interprétation difficile 2,5 mois après la vaccination BCG. Quantiferon très positif (> 10 UI/mL) apportant la certitude de l'infection tuberculeuse.

**En pratique,** les IGRA peuvent être utilisés dans la démarche diagnostique d'un jeune nourrisson suspect de TM, en étant conscient qu'ils partagent les mêmes limites que l'IDR dans cette tranche d'âge. Du fait de leur spécificité élevée, ils peuvent toutefois s'avérer déterminants dans des diagnostics difficiles (**fig. 1**). Il faut s'assurer que les prérequis techniques du prélèvement sont bien respectés (cf. supra) pour diminuer le risque de test indéterminé.

La place des IGRA dans le dépistage des enfants de moins de 5 ans reste difficile à trancher, en particulier pour les enfants entre 2 et 5 ans qui ne bénéficient pas d'une prophylaxie systématique. Il y a une crainte légitime à ne plus traiter de jeunes enfants avec un IGRA négatif, mais qui auraient une IDR positive. En revanche, il faut désormais être conscient que nous ne traitons pas actuellement des jeunes enfants avec IDR négative, mais qui auraient un IGRA positif si on réalisait ce test !

#### Bibliographie

1. FARHAT, M, GREENAWAY C, PAI M *et al.* False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006;10:1192-1204.
2. SOLLAI S, GALLI L, DE MARTINO M *et al.* Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis*, 2014;14:S6.
3. CONNELL TG, RITZ N, PAXTON GA *et al.* A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. *PLoS ONE*, 2008;3:e2624.
4. Organisation Mondiale de la Santé. 2015. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682fr/s21682fr.pdf>.
5. BASU ROY R, SOTGIU G, ALTET-GOMEZ N *et al.* Identifying predictors of interferon-gamma release assay results in pediatric latent tuberculosis : a protective role of bacillus Calmette-Guerin. A pTB-NET collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012;186:378-384.

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

## REPÈRES PRATIQUES

### Traumatologie

# Utilisation de la colle biologique : pour quel type de plaies ?



→ **S. CASSIER**  
Hôpital Armand-  
Trousseau, PARIS.

**L**a survenue d'une plaie constitue un motif classique de consultation médicale, notamment en pédiatrie. La prise en charge doit être la moins anxiogène possible pour le parent et l'enfant. Elle consiste généralement à nettoyer la plaie et à rapprocher les berges cutanées et/ou muqueuses pour que la cicatrisation se fasse. Un traitement approprié permettra de prévenir toute complication infectieuse et d'apporter un résultat cosmétique le plus parfait possible, afin d'éviter une cicatrice disgracieuse.

La technique principale de fermeture des plaies est le rapprochement de ses berges par des fils de suture résorbables, ou non. D'autres méthodes de fermeture comme les agrafes, les bandes adhésives ou la colle peuvent être utilisées. Les fils non résorbables et les agrafes doivent être retirés secondairement, ce qui peut constituer une nouvelle expérience traumatisante pour l'enfant. La colle représente donc un outil satisfaisant pour la prise en charge des plaies dans la mesure où son application est rapide, quasiment indolore et ne nécessite pas de retrait ultérieur.

### Quel produit utiliser ?

Plusieurs types de colle sont actuellement disponibles. Les colles synthétiques à base de cyanoacrylate et les colles biologiques au sens strict à base de thrombine humaine purifiée. Il s'agit de produits totalement différents ayant chacun leurs applications.

#### 1. Colles biologiques

Les colles biologiques sont biocompatibles et résorbables. Le seul risque qu'elles présentent est allergique. Elles amplifient la dernière phase de la coagulation et favorisent la formation d'un caillot de fibrine au sein de la plaie. Elles sont largement utilisées en chirurgie ophtalmologique et digestive. Elles ne permettent pas de fermer une plaie car elles n'ont pas une force d'adhésion suffisante pour maintenir les berges de la plaie en contact, mais elles peuvent être utiles lorsqu'il existe des décollements cutanés pour prévenir la formation d'hématomes ou de séromes. Les produits les plus connus sont la colle Artiss ou le Tissucol.

#### 2. Colles synthétiques à base de cyanoacrylate

Il s'agit de colles synthétiques non résorbables qui polymérisent au contact de la plaie. Elles ont une toxicité pour les tissus vasculaires et nerveux. Elles ont la même force d'adhésion sur les berges qu'un monofilament de 5/0. Elles forment un film imperméable sur la plaie et la protège des contaminations. L'application de la colle doit donc se faire sur une plaie parfaitement nettoyée afin de ne pas risquer d'enfermer des germes sous un film étanche. Ce type de colle est celui utilisé pour les sutures cutanées dans les services d'urgence. Plusieurs types de produits sont disponibles, le plus connu est le Dermabond.

### Indications et contre-indications

#### 1. Indications

Plusieurs études ont été réalisées afin de comparer l'utilisation de colle par rapport à des sutures chez l'enfant, principalement pour les plaies de face [1-4]. La colle présente l'avantage d'être un moyen rapide et quasiment indolore pour la fermeture de la plaie. Aucune différence significative de résultat cosmétique n'a été retrouvée par rapport aux sutures. Les plaies simples, non contuses de la face chez l'enfant représentent donc une indication privilégiée pour l'utilisation de colle (**fig. 1**).

Simon *et al.* [2] ont réalisé une étude portant sur des plaies de face qui ne respectaient pas toujours les lignes de Langer (lignes de tension du derme profond) et qui ont, de façon générale, un

## REPÈRES PRATIQUES

### Traumatologie



**FIG. 1 :** Plaie frontale simple, bonne indication de colle.

pronostic esthétique défavorable par rapport à celles qui sont orientées suivant ces lignes. Ce travail a retrouvé un résultat esthétique diminué lorsque des plaies ne respectant pas les lignes étaient suturées. En revanche, quelle que soit l'orientation de la plaie, le résultat esthétique était satisfaisant lorsque la fermeture était réalisée avec de la colle.

Ces résultats renforcent l'indication de l'utilisation de colle pour les plaies de la face chez l'enfant. Cependant, quelques principes ne doivent pas être oubliés : la plaie doit être soigneusement désinfectée et parée quel que soit le type de fermeture utilisé. L'hémostase doit être réalisée avant de commencer la fermeture. Lorsqu'il s'agit d'une plaie profonde, une suture sous-cutanée plan par plan doit être réalisée afin d'assurer une cicatrisation satisfaisante [2]. La colle doit être appliquée sur les berges en les maintenant bien au contact.

#### 2. Contre-indications

La colle a le même pouvoir de cohésion sur les berges d'une plaie qu'un monofilament de 5/0 ou 6/0 [5]. En conséquence, elle ne sera pas indiquée pour des plaies où ce type de suture n'aurait pas été privilégié. La colle ne doit pas être utilisée pour les plaies des muqueuses, car son application est réservée aux plaies cutanées. Les plaies en zones fonctionnelles très mobiles ne représentent pas une bonne indication pour l'utilisation de colle (**fig. 2**). Lorsque la fermeture se fait en tension, ou lorsque la plaie n'a pas des bords nets, des sutures doivent être utilisées (**fig. 3**). Les pertes de substance représentent également une non indication à l'utilisation de colle. Les zones de macération (plis inguinaux, creux axillaires, périnée) représentent également une contre-indication à l'utilisation de colle



**FIG. 2 :** Plaie cervicale, traitée par suture.

dans la mesure où même si elle résiste à l'eau, sa force est diminuée si elle est constamment en milieu humide. Malgré l'effet antimicrobien lié à la composition de la colle, les plaies infectées ou à fort risque infectieux, comme les morsures, ne doivent pas être fermées avec de la colle. Quinn *et al.* [6] ont étudié le taux d'infection d'un modèle de plaie contaminée après fermeture par colle ou par un monofilament. De façon surprenante, les plaies fermées par colle étaient moins infectées que lorsque la fermeture était faite par sutures. L'effet antimicrobien de la colle permettrait ainsi de limiter le risque d'infection secondaire des plaies. Cependant, si une infection survient, il sera plus facile de retirer un point sans compromettre le résultat esthétique de la suture. À l'inverse, le retrait de la colle se traduira de façon inévitable par une désunion complète de la plaie.



**FIG. 3 :** Plaie complexe, traitée par suture.

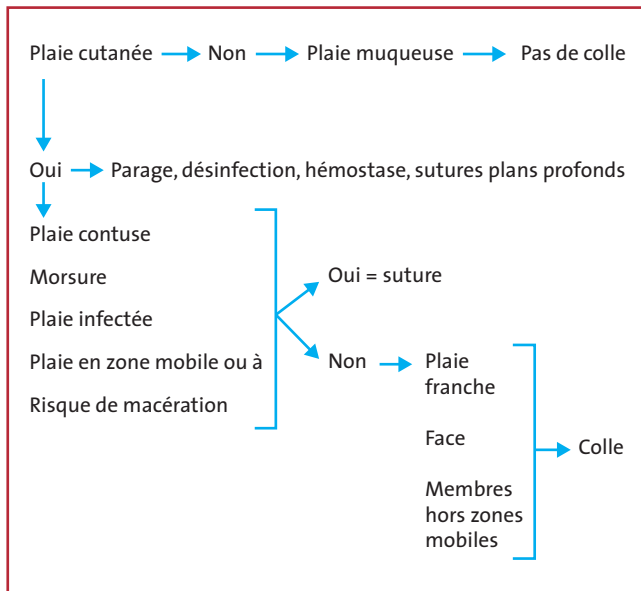


FIG. 4.

### Surveillance après application

Elle est identique à la surveillance de toute plaie. Les parents seront prévenus de la disparition progressive de la colle sous forme de squames à partir de 8-10 jours. Il est préférable de ne

pas mouiller la plaie collée pendant les 2-3 premiers jours, et il faut éviter tout grattage ou frottement. Aucun topique local ne doit être appliqué sur la colle, et le patient sera revu environ 8 jours après la mise en place de la colle pour surveiller la bonne évolution (**fig. 4**).

### Bibliographie

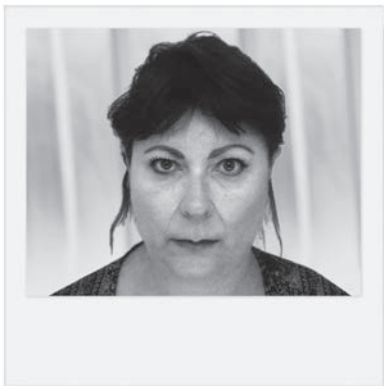
1. HASAN Z, GANGOPADHYAY AN, GUPTA DK *et al.* Sutureless skin closure with isoamyl 2-cyanoacrylate in pediatric day-care surgery. *Pediatr Surg Int*, 2009;25:1123-1125.
2. SIMON HK, ZEMPSKY WT, BRUNS TB *et al.* Lacerations against Langer's lines: to glue or suture? *J Emerg Med*, 1998;16:185-189.
3. VAN DEN ENDE ED, VRIENS PW, ALLEMA JH *et al.* Adhesive bonds or percutaneous absorbable suture for closure of surgical wounds in children. Results of a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*, 2004;39:1249-1251.
4. CARLEY S, AL ZARAD M. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glue or sutures for facial lacerations in children. *Journal of Accident & Emergency Medicine*, 1999;16:446-447.
5. PENOFF J. Skin closures using cyanoacrylate tissue adhesives. Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. Device and Technique Assessment. *Plast Reconstruct Surg*, 1999;103:730-731.
6. QUINN J, MAW J, RAMOTAR K *et al.* Octylcyanoacrylate tissue adhesive versus suture wound repair in a contaminated wound model. *Surgery*, 1997;122:69-72.

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

## REPÈRES PRATIQUES

### Psychologie

# Le rire du bébé, quatrième organisateur



→ S. SFEZ

Psychologue clinicienne, psychanalyste, expert auprès la cour d'appel de Versailles – Cabinet de psychologie de l'enfant et de l'adolescent, BOULOGNE-BILLANCOURT.

**L**e psychiatre et psychanalyste anglais René Spitz d'origine hongroise, après avoir suivi une cure didactique avec Sigmund Freud, s'est intéressé aux relations mère/bébé. Ses travaux portèrent sur l'hospitalisme et sur la dépression anaclitique des nouveau-nés qui étaient laissés à l'abandon dans des orphelinats où, malgré des soins médicaux, ils ne se développaient pas. Il conclut que le petit d'homme peut survivre à des carences alimentaires, mais pas à des carences majeures affectives. Si le corps se développe, le psychisme de l'individu va rester dans un fonctionnement archaïque et s'orientera vers la psychose, c'est-à-dire la perte de contact avec la réalité extérieure.

De ses observations, Spitz dégagait trois organisateurs signant le développement normatif du bébé :

#### >>> Le sourire : réponse à un stimulus autour de 2 mois

Spitz a eu des difficultés à démontrer ce premier organisateur car lorsqu'il se penchait sur un bébé en le stimulant, il ne répondait pas. Un jour de froid, comme il était dégarni, il avait gardé son béret et constata que tous les bébés qu'il stimulait répondaient par de grands sourires. Il comprit alors que les bébés ont un schéma mental du visage humain qui comprend des cheveux dont son béret faisait office. À ce titre, si une maman, dans ses premières sorties, va chez le coiffeur et change sa couleur de cheveux, la première réaction de son bébé aux retrouvailles sera des pleurs (en fait le bébé ne reconnaît pas une partie de sa mère), ce qui fait dire à la mère qu'il lui

en veut parce qu'elle l'a abandonné. Ainsi, naît la pensée aux bébés, par projection d'intentionnalité de leur mère. Mais il est essentiel que la mère finisse par ne plus le comprendre pour que sa pensée se développe indépendamment de la sienne. Il est d'ailleurs étonnant que les mères d'autistes ou de grands psychotiques dont le système de pensée ne se développe pas, les comprennent parfaitement comme s'ils étaient encore des nouveau-nés.

#### >>> Second organisateur : l'angoisse de l'étranger autour de 8 mois

À l'approche d'un visage étranger, l'enfant se cabre, pleure, se débat si on tente de le prendre. C'est le signe d'un tournant essentiel dans le développement du bébé, il différencie maintenant les visages familiers et tutélaires d'avec ceux des étrangers. Chaque fois que le bébé manifeste une réaction de crainte plus ou moins forte, il dit à sa façon "tu n'es ni ma mère, ni mon père, ni une personne que j'aime, qui m'aime et me veut du bien. Je ne te connais pas, je ne connais pas tes intentions..."

#### >>> Le "non" autour de 18 mois

Le bébé prend conscience de son corps par l'utilisation de la motricité et met à l'épreuve les personnes qu'il aime et dont il est certain de l'amour. Il s'individualise dans l'opposition. S'il se montre docile, personne ne fera attention à lui ; en s'opposant à tout, il va obtenir une place dans la famille à part entière. En fait, il ne connaît pas son désir, mais reconnaît bien celui de ses parents. Il va alors s'opposer systématiquement à tous leurs désirs, pour bien leur faire comprendre qu'il est un individu différent d'eux.

Tous ces mouvements développementaux manifestent une excellente maturation de la pensée de l'enfant jusqu'à la mise en place du langage.

#### >>> Le quatrième organisateur que nos recherches ont mis en lumière est le rire

Le rire correspond à un état de sédation de la tension interne, mais il est aussi la manifestation du dépassement d'angoisses archaïques. Ainsi, ce qui va effrayer le bébé à tel âge, va le faire hurler de rire 2 mois plus tard. Signe que ce qui l'effrayait

va maintenant avoir été digéré, et ressenti non plus comme dangereux mais source de détente. Prenons l'exemple du jeu dans lequel le parent change sa mimique habituelle et s'approche de son bébé en criant "bouh!"

Si le parent fait ça à 3 mois, le bébé va se mettre à pleurer de terreur; il ne comprend pas, ne reconnaît ni son parent ni ses intentions, car il n'a pas encore intégré tous les éléments lui permettant d'évaluer la situation dans son ensemble. Le même enfant, va exploser d'éclats de rire lorsqu'à 6 mois on lui fait "bouh!" Alors qu'est-ce qui a changé durant ces mois de maturation nerveuse? Auparavant, l'enfant avait besoin que le parent garde une gamme émotionnelle de mimiques simples; les bébés comme les personnes âgées n'aiment pas les changements. Maintenant que le bébé connaît mais surtout reconnaît ses partenaires dans toutes leurs gammes émotionnelles, il va éclater de rire dès qu'un élément incongru vient se glisser au milieu de ses normes. Comme s'il disait: *"je te reconnais bien, je n'ai plus peur quand tu changes de visage car je sais que c'est toi"*. Un autre exemple serait le jeu "être lancé en l'air" qui jouerait sur les angoisses d'abandon, comme le jeu de coucou-caché.

Si on cache un objet avant 8 mois, l'enfant qui n'a pas la permanence de l'objet ne va pas le chercher. À partir de 1 an, cela le fait beaucoup rire, comme s'il disait: *"avant j'avais peur que tu m'abandonnes, quand tu disparaissais de ma vue, j'avais peur que tu sois morte; maintenant je sais bien que même quand tu n'es pas là, tu continues à exister quelque part et je sais que tu vas revenir. Comme l'objet caché continue d'exister, je sais que tu ne m'abandonneras pas"*. De plus, l'enfant a "introjecté" littéralement; il a pris et mit en lui l'image de sa mère et peut en disposer en son absence.

En conclusion, le rire est le signe d'un bon développement, garant du dépassement d'angoisses archaïques. Il apparaît vers 4 mois, faisant suite au sourire.

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

### AMM des vaccins NeisVac et TicoVac

Pfizer a annoncé avoir finalisé l'intégration des vaccins commercialisés de Baxter comprenant les vaccins NeisVac (vaccin méningococcique polysidique du groupe C – conjugué, adsorbé) et TicoVac (vaccin de l'encéphalite à tiques – virus entier inactivé), suite au transfert des AMM des deux vaccins. En tant que titulaire et exploitant des AMM, Pfizer est désormais responsable notamment de la gestion des activités de pharmacovigilance, des demandes d'information médicale et des réclamations produits, ainsi que de la distribution des vaccins NeisVac et TicoVac.

NeisVac est un vaccin conjugué indiqué pour l'immunisation active des enfants à partir de 2 mois, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C. La vaccination méningococcique C conjuguée a été introduite au calendrier vaccinal de 2010. Elle est recommandée à une dose pour tous les nourrissons à 12 mois, avec un rattrapage à une dose étendu jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

TicoVac est un vaccin indiqué pour l'immunisation active (prophylactique) contre l'encéphalite à tiques des enfants de 1 à 15 ans révolus (TicoVac enfants) et les sujets âgés de 16 ans et plus. La vaccination est recommandée pour les personnes concernées par des séjours en zone rurale ou boisée dans les régions d'endémie (Europe centrale, orientale, septentrionale, dans le nord de l'Asie centrale, de la Chine et du Japon), du printemps à l'automne.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Pfizer.

## ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

### Incidence et évolution à long terme des enfants ayant eu un accident vasculaire cérébral néonatal symptomatique

GRUNT S *et al.* Incidence and outcome of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics*, 2015;135:1220-1228.

L'interruption focale de la vascularisation cérébrale en période périnatale peut conduire à un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC). Les études antérieures nord-américaines et européennes ont estimé son incidence entre 5 et 43 cas par 100 000 naissances vivantes. La moitié des nouveau-nés atteints sont symptomatiques en période néonatale. Certains facteurs favorisants comme des troubles de la coagulation, une infection, une cardiopathie, des facteurs maternels ou placentaires ont été décrits. Cependant, chez un grand nombre de nouveau-nés, aucune condition particulière n'est observée. Les études prospectives épidémiologiques sur l'évolution des patients sont limitées.

Le but de ce travail prospectif était d'évaluer les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives d'une cohorte suisse d'enfants nés entre 2000 et 2010.

Les nouveau-nés de plus de 36 SA ayant présenté un AVC symptomatique avant 28 jours de vie pendant la période d'étude ont été inclus. Tous les patients ont été évalués dans un des 14 centres de neurologie de Suisse. Un examen précoce était fait entre 3 et 12 mois puis un plus tardivement, environ 2 ans après l'AVC, date à laquelle le développement psychomoteur était évalué.

100 enfants (67 garçons, nés en moyenne à 40 SA) ont présenté un AVC symptomatique en moyenne au 2<sup>e</sup> jour de vie (1-26 jours). L'incidence sur cette période d'étude était de 13 cas pour 100 000 naissances vivantes, avec un taux d'incidence significativement plus important chez les garçons (17 cas pour 100 000) que pour les filles (9 cas pour 100 000). Les informations ont été disponibles pour 96 nouveau-nés. Au diagnostic, 97 % ont présenté des convulsions, 32 % ont eu des anomalies du tonus, 18 % des symptômes respiratoires, 11 % des mouvements anormaux et 7 % une hémiparésie. Les convulsions étaient les seuls symptômes pour 52 % des enfants. Les infarctus étaient dans 81 % des cas unilatéral et localisé à gauche, avec une atteinte de la circulation antérieure dans 89 %. Des comorbidités maternelles (rupture prématurée des membranes, placenta anormal ou thrombopénie) étaient retrouvées dans 32 % des cas. Une complication à la naissance (asphyxie, forceps, anomalie du rythme cardiaque, liquide amniotique teinté) était observée dans 68 % des cas, et 54 % des nouveau-nés avaient une comorbidité en période néonatale (infection, détresse respiratoire, méningite, hypoglycémie, encéphalopathie

ischémique, anémie). Concernant les facteurs favorisants de thrombose, 5 % présentaient une mutation hétérozygote du facteur V Leiden, 11 % une mutation hétérozygote de la prothrombine.

Un traitement par antithrombotique ou antiagrégant plaquettaire a été réalisé dans 17 % des cas. Le suivi à court terme était disponible pour 87 enfants avec un taux de survie de 89 %. À moyen terme, 74 enfants ont pu être évalués : aucune récurrence d'un AVC n'était reportée ; mais 39 % avaient une encéphalopathie, et les scores de performances mentales étaient dans les limites de la normale dans 69 %. Douze patients n'ont cependant pas pu être testés à cause d'un manque de coopération.

Les données épidémiologiques apportées par cette étude sont comparables à celles d'études de population antérieures, avec notamment une prédominance des AVC néonataux chez les garçons. Des conditions anté, péri et postnatales particulières sont retrouvées dans environ 2/3 des cas ; mais en l'absence de groupe contrôle dans ce travail, il est difficile d'en tirer des conclusions. Plus d'un tiers des patients gardent un handicap neurologique et ont des troubles cognitifs.

### Caractéristiques et évolution à long terme des anévrismes systémiques après une maladie de Kawasaki

HOSHINO S *et al.* Characteristics and fate of systemic artery aneurysm after Kawasaki disease. *J Pediatrics*, 2015;167:108-112.

La maladie de Kawasaki est une vascularite systémique touchant les artères de moyen calibre et principalement les artères coronaires. Celles-ci peuvent être le siège d'anévrisme au cours de l'évolution. Dans les années 1980, 20 % des patients non traités développaient des lésions coronariennes, et 2 % présentaient des lésions anévrismales. L'évolution à long terme des patients présentant de telles lésions n'est pas connue.

Le but de ce travail était d'évaluer les caractéristiques et l'évolution des anévrismes artériels systémiques secondaires à une maladie de Kawasaki.

20 patients (14 garçons et 6 filles), vus dans un centre cardiovasculaire japonais entre 1980 et 2013 pour des anévrismes des artères systémiques secondaires à une maladie de Kawasaki, ont été inclus. L'âge médian du diagnostic de la maladie de Kawasaki était de 6 mois (1-20 mois). L'histoire médicale et les artériographies de ces enfants ont été revues rétrospectivement. Tous ont eu une artériographie initiale

réalisée 1 à 53 mois (médiane de 3 mois) après le début de la maladie, 1 an après puis tous les 3 à 5 ans. L'intervalle médian entre la première et la dernière angiographie réalisée était de 18 ans. Les anévrismes artériels systémiques correspondaient au développement d'un anévrisme artériel > 3 mm de diamètre autre que dans la circulation coronaire. Une sténose était définie par un rétrécissement de 25 % du diamètre du vaisseau. Le mode évolutif des anévrismes artériels systémiques pouvaient être classés selon trois catégories : régression (aspect normal de l'artère), dilatation et sténose du vaisseau.

Le traitement initial de la maladie a été débuté en moyenne  $5 \pm 2$  jours après le début des symptômes : immunoglobulines (Ig) et aspirine chez 7 patients, aspirine et corticoïdes chez 3 patients, Ig chez 2 patients, aspirine chez 4 patients et corticoïdes chez 3 patients. La durée médiane de la fièvre était de 24 jours (13-54 jours). Tous les patients avaient des anévrismes coronaires bilatéraux dont 95 % avec un diamètre > 8 mm. Tous les patients ont reçus des anti-agrégants plaquettaires après la phase aiguë de la maladie.

Un événement cardiovasculaire est survenu chez 16/20 des patients : 7 ont présenté un infarctus du myocarde, 8 ont eu un pontage coronarien et 1 patient a eu un remplacement de l'aorte abdominale et des artères iliaques. Quatre patients sont décédés au cours du suivi. Le taux de survie et d'absence d'événement cardiaque à 20 ans d'évolution étaient respecti-

vement de 77 et 29 %. Les anévrismes artériels systémiques étaient principalement localisés au niveau des artères brachiales dans 28 % des cas, aux artères iliaques communes dans 19 %, aux artères iliaques internes dans 20 %. Un anévrisme de l'aorte abdominal était retrouvé dans 35 % des cas. Tous les patients avaient au moins une paire symétrique d'anévrismes bilatéraux. Des anévrismes artériels multiples étaient retrouvés dans 80 % des cas. La fréquence de régression des anévrismes artériels périphériques des artères brachiales, iliaques communes et iliaques internes ( $n = 42$ ) était respectivement de 34 % et 49 % à 10 ans et 20 ans d'évolution du début de la maladie de Kawasaki. La fréquence de sténose de ces mêmes artères était de 6 et 25 %, respectivement à 10 et 20 ans d'évolution de la maladie. Les lésions sténosantes tardives survenaient sur des anévrismes artériels > 10 mm à la phase aiguë.

Cette étude met en évidence que les anévrismes artériels multiples sont possibles au cours de l'évolution de la maladie de Kawasaki survenant chez des jeunes enfants. Ceux-ci sont souvent symétriques, et touchent principalement les artères brachiales et iliaques. Un diamètre de l'anévrisme > 10 mm à la phase aiguë semble influencer l'évolution vers un mode sténosant.

J. LEMALE

*Service de Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques,  
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.*

## Méningites à méningocoque

Les infections invasives à méningocoques (IIM) sont des maladies bactériennes transmissibles graves qui se manifestent le plus souvent sous forme de méningite ou de septicémie. Le diagnostic précoce est difficile et la maladie peut être foudroyante, avec une évolution fatale qui peut survenir en moins de 24 heures. Les IIM touchent surtout les sujets jeunes, en particulier les nourrissons et les adolescents. Le risque de décès est de l'ordre de 10 % avec des séquelles invalidantes à vie qui concernent 1 survivant sur 5.

Les sérogroupes A, B, C, W et Y sont responsables de l'essentiel des infections invasives à méningocoques en France. Depuis 15 ans, le séro groupe B est prépondérant en France. En 2013, il concernait 58 % des cas, suivi par le séro groupe C avec 26 %, le Y 10 % et le W 5 %. Le séro groupe B est responsable de 75 % des cas chez les enfants de moins de 5 ans.

Des vaccins contre les cinq principaux sérogroupes A, B, C, W, Y de méningocoque sont disponibles en France. Des recommandations vaccinales sont en place et visent une protection collective (méningite C : individus de 1 à 24 ans) ou une protection plus individuelle. La France souffre d'une couverture vaccinale insuffisante non seulement pour la vaccination contre la méningite C (environ 54 % à 24 mois et 20 % chez les 3-24 ans à fin 2013 alors que les objectifs étaient de 80 % et 50 %), mais également pour la vaccination individuelle des patients à risques contre les cinq sérogroupes.

J.N.

*D'après un communiqué de presse du laboratoire Novartis.*

NOUVEAU

\* Contribue au bon fonctionnement du système immunitaire

# Imuvitalose

IMUNOGLUKAN®

Vitamine C\*

Avec Imuvitalose,  
les défenses immunitaires s'imposent



- Testé cliniquement
- Déjà commercialisé dans 19 pays
- Sans arôme, sans colorant, sans gluten
- Pipette graduée
- Complément alimentaire

Pierre Fabre  
**HEALTH CARE**