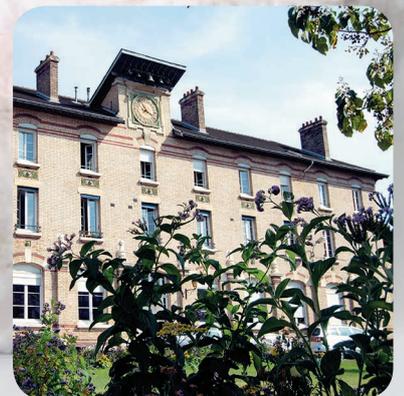


Journée d'Enseignement
Post-Universitaire de Trousseau
28 janvier 2014



Parler ou se taire...

Aux heures les plus affligeantes de larges diffusions médiatiques par quelques-uns de messages pseudo-scientifiques, les réflexions de Savinien Cyrano de Bergerac nous rappellent avec sagesse à certaines réalités :

“Il y a beaucoup de gens dont la faculté de parler ne vient que de l’impuissance de se taire.”

Parler ou se taire

Autant de réflexions précieuses à méditer par certains de ces saltimbanques pseudo-scientifiques des médias, aveugles de l’irresponsabilité de leurs propos, qui n’a d’égale que l’inexpérience de leur analyse. Ils baignent avec allégresse et suffisance dans des océans de sophismes en tous genres.

Lorsque de telles autorités se laissent entraîner sans aucune critique éthique et scientifique, vers la mauvaise direction, leur agilité d’esprit et leur talent peuvent souvent les conduire vers des dérives encore plus lointaines.

Ce n’est pas sur le plateau *people* d’une émission télévisée que, parmi d’autres comiques invités en égale recherche de publicité, l’animateur pourra toujours avoir la capacité de répondre que le témoignage d’une expérience affirmée comme personnelle ne pourra jamais remplacer les évaluations critiques apportées par des expérimentations adaptées et consensuellement évaluées.

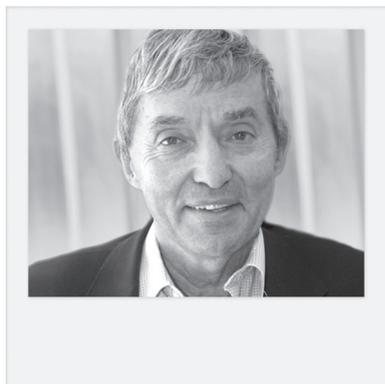
Un vaccin protecteur a été récemment reconnu victime du dernier “tsunami médiatique” (InfoVac 2013) susceptible de vulnérabiliser ainsi l’ensemble d’une politique vaccinale bien conduite.

“Celui qui ne sait pas se taire, ne sait pas non plus parler”, écrivait Sénèque. *“Celui qui ne peut pas se taire... ne sait pas parler non plus.”*

“Il est bon de parler, mais meilleur de se taire”, a pu moraliser Jean de La Fontaine.

Réservez à nos enfants nos plus belles histoires sans lieu, sans début et sans fin ! Imaginons, tel le Petit Prince, ces planètes où des rêves innocents peuvent conduire vers la vraie vie !

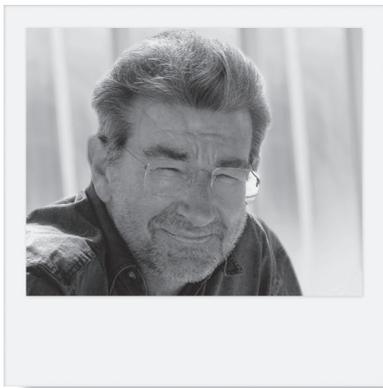
Et préservons “les grandes personnes” de relayer ces porteurs de messages dévoyés dans la crainte qu’à force de les écouter *parler de ce qu’ils ignorent... ils finissent par nous l’apprendre* (Albert Camus) !



→ **A. BOURRILLON**

Service de Pédiatrie générale,
Hôpital Robert-Debré,
PARIS.

Chute normale et chute retardée du cordon ombilical



→ F. GOLD
Université Pierre-et-Marie-Curie,
PARIS.

Le cordon ombilical est la structure anatomique qui, pendant la vie fœtale, relie le corps du fœtus au placenta. Il est constitué d'un tissu conjonctif lâche, la gelée de Wharton, recouvert d'une membrane, l'amnios, qui se continue par la peau fœtale au niveau de l'attache abdominale du cordon. Il contient normalement trois vaisseaux, une veine et deux artères ombilicales, qui assurent la communication circulatoire entre fœtus et placenta. Chez 0,5 à 1 % des nouveau-nés, il n'existe qu'une seule artère ombilicale : cette malformation congénitale, dite artère ombilicale unique, peut être responsable d'un retard de croissance intra-utérin ; elle s'associe dans 20 à 40 % des cas à une autre malformation congénitale de toute nature (anomalie chromosomique, malformation squelettique, génito-urinaire, digestive, cardiaque) qu'il convient de rechercher par un examen clinique détaillé du nouveau-né.

À la naissance, le professionnel de santé présent, habituellement une sage-femme, "coupe le cordon" dans les 20 à 60 secondes qui suivent l'expulsion par les voies naturelles ou l'extraction par césarienne. Cette opération comporte successivement :

- clampage du cordon à 2-3 centimètres de l'implantation cutanée (pour ne pas risquer de léser une anse intestinale qui ferait saillie à la base du cordon), en règle générale avec un clamp de Barr en plastique ;
- désinfection et section stérile du cordon en aval du clamp ;
- vérification du contenu cordonal, c'est-à-dire surtout de l'existence de deux artères ombilicales ;

– désinfection de la tranche de section ; application d'une compresse stérile sur le cordon.

Par la suite, le reliquat cordonal appendu à l'ombilic se dessèche et tombe dans un délai habituel de 5 à 8 jours en dessinant le nombril. Le mécanisme exact qui préside à la chute du cordon n'est pas connu, mais plusieurs éléments paraissent intervenir : dessèchement, infarctissement, activité collagénasique, nécrose, prolifération microbienne et infiltration cellulaire granulocytaire. Une étude histopathologique du cordon de bébés décédés au cours des premiers jours de vie a montré que, plus le nouveau-né était âgé le jour de son décès, plus importante était la prolifération granulocytaire dans l'ère de séparation future du reliquat cordonal [1].

Quand parler de chute retardée du cordon ?

Trois études au moins se sont intéressées à la date physiologique de chute du cordon ombilical sur des populations importantes de nouveau-nés [2]. Elles ont montré que cette chute intervenait en moyenne à 5,8, 6,3 et 7,4 jours de vie respectivement, et que plusieurs facteurs retardaient légèrement la chute du cordon : antibiothérapie générale, prématurité, hypotrophie fœtale, naissance par césarienne. Elles ont conclu qu'il fallait considérer comme **tardive** une chute cordonale intervenant après 14 jours de vie et **retardée** une chute qui se produit après 21 jours de vie.

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

À quoi penser et que faire en cas de chute retardée du cordon ?

Une chute retardée du cordon s'inscrit dans trois contextes principaux que nous envisagerons du plus rare au plus fréquent.

>>> Compte tenu du rôle joué par la prolifération granulocytaire dans le mécanisme physiologique supposé de la chute du cordon, on peut exceptionnellement être amené à soupçonner un déficit immunitaire en cas de chute retardée du cordon, en particulier un **déficit d'adhésion leucocytaire de type 1 (DAL I)**. Cette affection touche environ 1 individu sur 1 million. Outre la persistance (quasi constante) du cordon ombilical (entre 3 et 6 semaines habituellement), les patients présentent rapidement des infections fréquentes et graves de la peau, de la bouche et des voies aériennes, caractérisées par l'absence d'inflammation et de pus, et responsables d'une hypotrophie staturo-pondérale progressive; chez le nouveau-né, il s'agit souvent d'omphalites. La numération formule sanguine montre une leucocytose polynucléose neutrophile.

Le diagnostic repose sur la cytométrie en flux, qui révèle une expression membranaire réduite de la bêta2-intégrine CD18 dans les leucocytes. La sévérité de la maladie est corrélée au degré de déficit en CD18, car celle-ci est essentielle à l'adhésion des leucocytes sur l'endothélium. La recherche de mutation du gène ITGB2 (situé sur le chromosome 21 en position 21q 22.3), qui code pour la protéine CD18, confirme le diagnostic. La transmission est autosomique récessive; un diagnostic prénatal est possible pour les familles dans lesquelles la mutation responsable a été identifiée (une

cytométrie en flux peut être réalisée à 20 semaines de grossesse). La transplantation de moelle est actuellement le seul traitement outre, bien sûr, une antibiothérapie adaptée aux épisodes infectieux (données de la base www.orpha.net, consultée le 01/11/2013).

>>> Très rarement également, la chute retardée est de **cause malformative** et correspond alors, le plus souvent, à une anomalie de l'ouraque. L'ouraque est le vestige du canal allantoïdien qui, pendant la vie fœtale, relie le cloaque puis la vessie à l'ombilic. Ce canal se ferme normalement vers le 4-5^e mois de grossesse, laissant chez le bébé un résidu fibreux entre le dôme vésical et l'ombilic. Mais l'ouraque peut persister de façon totale ou partielle, sous forme d'une fistule urinaire vessie-ombilic ou d'un kyste situé à un endroit quelconque entre vessie et ombilic [3]. Les symptômes éventuels d'une non fermeture de l'ouraque sont une chute retardée du cordon et/ou un écoulement persistant au niveau de l'ombilic.

Le diagnostic repose sur l'imagerie: échographie abdominale, TDM, IRM. Le traitement est chirurgical, permettant d'éviter l'abcédation ombilicale et/ou la rupture intra-abdominale qui sont des complications possibles.

>>> Chez un bébé floride qui ne fait aucune infection, qui n'a aucun écoulement ombilical, qui a une NFS normale et qui n'a pas d'anomalie malformative de la zone ombilicale à l'examen échographique de l'abdomen, il s'agit *a priori* d'un **retard simple de la chute du cordon**, souvent favorisé par les soins initiaux du cordon. Il est en effet démontré que l'utilisation d'antiseptiques, voire d'antibiotiques, lors de ces soins, retarde la chute du cordon, peut-être par l'inter-

médiaire d'une inhibition de la prolifération microbienne cutanée à la base d'implantation cordonale.

C'est ainsi que, dans une étude au cours de laquelle les soins initiaux comportaient l'application de plusieurs colorants antiseptiques, la date moyenne de chute du cordon était de 15 jours, 10 % des bébés ayant une persistance du cordon ≥ 21 jours [4]. De même, dans une étude qui utilisait le nettoyage de l'ombilic avec de l'alcool à 95 %, la chute du cordon était très significativement retardée par rapport au groupe contrôle des bébés n'ayant bénéficié que d'un nettoyage simple sans application de topique [5]. Ceci autorise, chez un nouveau-né sain, à attendre que la chute du cordon intervienne plus tard, sous réserve bien sûr d'une complication qui amènerait à revoir cette attitude expectative [4].

Bibliographie

1. OUDSLUYS-MURPHY AM, DEN HOLLANDER JC, HOP WC. Umbilical cord separation: histological findings and perinatal factors. *Biol Neonat*, 1990;58:236-240.
2. OUDSLUYS-MURPHY AM, EILERS GAM, DE GROOT CJ. The time of separation of the umbilical cord. *Eur J Ped*, 1987;146:387-389.
3. RAZVI S, MURPHY R, SHLASKO E *et al*. Delayed separation of the umbilical cord attributable to urachal anomalies. *Pediatrics*, 2001;108:493-495.
4. WILSON C, OCHS HD, ALMQUIST J *et al*. When is umbilical cord separation delayed? *J Pediatr*, 1985;107:292-294.
5. HSU WC, YEH LC, CHUANG MY *et al*. Umbilical cord separation time delayed by alcohol application. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*, 2010;30:219-223.

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

Traitement des apnées obstructives de l'enfant



→ **G. AUBERTIN, J. TAYARD, H. CORVOL, A. CLÉMENT**
Service de Pneumologie pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) touche environ 1 à 4 % des enfants d'âge scolaire, avec un pic de fréquence entre 3 et 8 ans. Le diagnostic repose sur des critères cliniques et polysomnographiques. Le SAOS est défini par un index d'apnées-hypopnées obstructives > 1,5/heure de sommeil.

Les causes sont multiples, mais la cause principale est l'hypertrophie des végétations adénoïdes et/ou des amygdales. Le SAOS a pour conséquence une altération de l'architecture du sommeil (micro-éveils répétés) et de possibles anomalies des échanges gazeux nocturnes (hypoxémie et parfois hypercapnie), sources des complications du SAOS. La prise en charge thérapeutique du SAOS de l'enfant est pluridisciplinaire (impliquant médecins, chirurgiens, orthodontistes et kinésithérapeutes) mais ne fait l'objet d'aucun consensus.

Traitement chirurgical

La prise en charge thérapeutique du SAOS de l'enfant repose avant tout sur la chirurgie ORL puisque l'hypertrophie des amygdales et/ou des végétations adénoïdes est la cause principale des apnées obstructives de l'enfant. La chirurgie est donc dominée par l'adénoïdectomie et/ou l'amygdalectomie même si l'hypertrophie est modérée. Cette chirurgie est efficace dans plus de 80 % des cas chez l'enfant de poids normal sans comorbidité associée [1]. La Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou a récemment émis des recommandations pour la pratique clinique: "même en l'absence

de bénéfice reconnu pour diagnostiquer en routine la gravité de l'obstruction, la polysomnographie (PSG), examen de référence, est recommandée si:

- il existe un doute sur l'efficacité de l'amygdalectomie (éventuellement associée à l'adénoïdectomie) avec un risque de SAOS résiduel: obésité morbide, malformation crano-faciale ou des voies aériennes supérieures (VAS), une maladie neuromusculaire;
- l'examen de l'enfant n'explique pas les troubles respiratoires: absence d'obstacle amygdalien ou adénoïdien;
- le risque opératoire est élevé: troubles de l'hémostase, anomalie cardiaque".

L'examen du sommeil est également demandé lorsque l'enfant est âgé de moins de 3 ans ou si les parents sont réticents à l'intervention chirurgicale [2]. Chez l'enfant obèse, cette chirurgie ORL est moins efficace en raison de l'infiltration des tissus mous par le tissu adipeux; par ailleurs, la chirurgie bariatrique est d'indication limitée [3].

La chirurgie du voile du palais, qui est parfois proposée chez l'adulte, n'a pas sa place chez l'enfant. D'autres gestes chirurgicaux peuvent être proposés en fonction de l'étiologie de l'obstruction des VAS (résection des replis ary-épiglottiques dans la laryngomalacie, chirurgie de la cloison nasale, chirurgie adaptée en cas de malformation maxillo-faciale ou tumorale).

Traitement médical

On pourra proposer, notamment en cas de SAOS léger ou résiduel après

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

chirurgie, un traitement médical d'au moins 3 mois associant corticothérapie nasale et antileucotriènes [4, 5]. Dans ce cas, la disparition du SAOS doit être vérifiée par un contrôle de l'examen du sommeil.

La lutte contre le surpoids et l'obésité est indispensable, car il a été franchement démontré que la réduction pondérale entraînait une réduction de l'IAH [6, 7]. Chez l'adulte, la réduction de 10 % de l'indice de masse corporelle s'accompagne de la réduction de 25 % de l'IAH [8].

Un traitement local par antihistaminiques et corticoïdes nasaux fait partie de l'arsenal thérapeutique des rhinites allergiques, parfois associés aux antihistaminiques oraux.

Traitement orthodontique

Les anomalies du massif facial (petit palais ogival, rétromandibulie, endognathie) ou de l'articulé dentaire, éventuellement avec un facteur morphologique héréditaire prédisposant, peuvent être l'objet d'une prise en charge orthodontique (disjonction du maxillaire supérieur par exemple, **fig. 1**) et maxillo-faciale d'interception avant la fin de la croissance du massif facial [9]. Les orthèses d'avancée mandibulaire ne sont pas proposées actuellement; elles commencent tout juste à être évaluées chez l'enfant [10].



FIG. 1 : Matériel d'expansion rapide du maxillaire par disjonction.

La rééducation musculaire oro-faciale peut être associée au traitement orthodontique d'interception. Il s'agit de corriger un dysfonctionnement de la musculature maxillaire et faciale, de réapprendre à l'enfant à respirer par le nez et d'éliminer de mauvaises habitudes de déglutition [11].

Prise en charge ventilatoire (ventilation non invasive et pression positive continue)

L'assistance ventilatoire est le traitement de choix des SAOS sans hypertrophie des amygdales ou des végétations, et des SAOS persistants après le traitement chirurgical par adéno-amygdalectomie. Son efficacité repose sur la diminution des résistances des VAS en faisant une attelle pneumatique, augmentant ainsi le calibre des voies aériennes supérieures. Cette ventilation est débutée sur des arguments cliniques et des arguments polysomnographiques, rapidement en cas d'anomalies des échanges gazeux nocturnes.

L'assistance ventilatoire est rapidement efficace sur la qualité du sommeil et la qualité de vie diurne, mais générale-

ment différée et parfois peu importante sur le plan neurocognitif.

On utilise généralement un ventilateur simple qui délivre une pression positive continue (PPC), avec un circuit simple qui comporte des fuites (dites intentionnelles) afin de permettre l'épuration du gaz carbonique. Ces fuites sont généralement intégrées dans le masque, mais on peut utiliser également une valve expiratoire si le masque ne comporte pas de fuite; dans ce dernier, cas la valve doit se situer au plus près de l'interface.

Actuellement, de nombreux ventilateurs peu encombrants sont disponibles. Afin d'améliorer le confort et la tolérance de la VNI, on utilise un humidificateur (généralement intégré dans le ventilateur). En cas de SAOS positionnel ou variable selon les stades du sommeil, on peut utiliser également le mode auto-piloté. Le ventilateur adapte alors la PPC délivrée (entre une valeur minimale et maximale, déterminées par le médecin) aux phénomènes obstructifs qu'il détecte. Ce mode n'est pas utilisable chez tous les enfants, car le matériel utilisé doit être en mesure de détecter les hypopnées et les apnées résiduelles.



FIG. 2 : Masque nasal de ventilation non invasive, à fuites, industriel.



FIG. 3 : Enveloppe narinaire de ventilation non invasive, à fuites.



FIG. 4 : Embouts narinaires de ventilation non invasive, à fuites.

L'absence de bénéfice en termes de confort ou d'efficacité [12] et la faible sensibilité des ventilateurs à détecter correctement le début de l'inspiration des jeunes enfants [13] justifient l'utilisation préférentielle d'une PPC à une ventilation nasale à deux niveaux de pression.

Les interfaces sont de plus en plus nombreuses, et dorénavant il est assez facile de trouver un masque nasal (fig. 2 et 3) ou des embouts narinaires (fig. 4) adaptés à l'enfant. Le nombre d'interface est

plus limité pour les nourrissons [14], et le recours à un masque réalisé sur mesure peut être nécessaire. Hormis pour les pathologies neuromusculaires [15], il n'existe pas de recommandations sur la mise en place d'une VNI chez l'enfant. Elle doit être, au mieux, réalisée dans une équipe multidisciplinaire entraînée, au cours d'une hospitalisation de quelques jours afin de prendre le temps de l'adaptation. La famille joue un rôle primordial : elle doit être active, impliquée et formée.

L'éducation thérapeutique est indispensable, tant auprès de l'enfant que des parents. L'adaptation à la VNI est généralement assez rapide, en quelques jours. Une utilisation continue d'au moins 6 heures est nécessaire. La surveillance au long cours s'attache à contrôler la tolérance et l'efficacité de la VNI.

Des effets secondaires liés à l'interface sont possibles : intolérance cutanée allant de l'érythème transitoire à l'escarre, rétro-maxillie secondaire à la pression positive exercée sur le massif facial qui entraîne un défaut de croissance [16]. Il faut alors changer l'interface ou alterner différentes interfaces pour faire varier les points d'appui. Des effets secondaires liés à la ventilation sont également possibles : présence de fuites non intentionnelles (cause la plus fréquente d'inefficacité), sécheresse nasale par défaut d'humidification, ballonnement digestif, claustrophobie, insomnie. Les incidents ou dysfonctionnements du matériel de PPC sont exceptionnels [17].

Conclusion

Le traitement du SAOS de l'enfant repose essentiellement sur la chirurgie ORL par amygdalectomie et adénoïdectomie. La récurrence du SAOS peut toutefois atteindre près de 30 % des enfants sans facteur de risque ou comorbidité associée [18]. Il faut donc savoir dépister ces enfants à risque de récurrence et leur proposer un traitement complémentaire (médicamenteux, orthodontique et/ou ventilatoire) adapté. La surveillance au décours est indispensable afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la nécessité de poursuivre la prise en charge thérapeutique.

Bibliographie

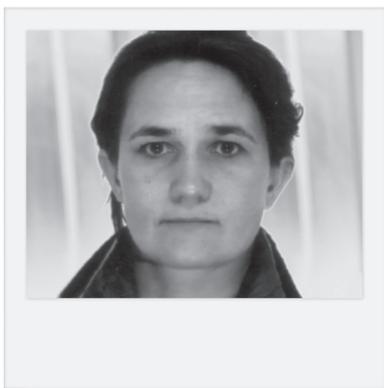
1. BRIETZE SE, GALLAGHER D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:979-984.

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

2. Recommandations pour la pratique clinique : amygdalectomie de l'enfant. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. 2009. <http://www.orlfrance.org>
3. PRATT JS, LENDERS CM, DIONNE EA *et al.* Best practice updates for pediatric/adolescent weight loss surgery. *Obesity* (Silver Spring), 2009;17:901-910.
4. KHEIRANDISH L, GOLDBART AD, GOZAL D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics*, 2006;117:e61-e66.
5. KUHLE S, URSCHITZ MS. Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnea in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011;1:CD007074.
6. PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M *et al.* Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 2000;284:3015-3021.
7. VGONTZAS AN, BIXLER EO, CHROUSOS GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*, 2005;9:211-224.
8. DESPRÉS JP, LEMIEUX I, PRUD'HOMME D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*, 2001;322:716-720.
9. VILLA MP, RIZZOLI A, MIANO S *et al.* Efficacy of rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 36 months of follow-up. *Sleep Breath*, 2011;15:179-184.
10. VILLA MP, MIANO S, RIZZOLI A. Mandibular advancement devices are an alternative and valid treatment for pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, 2012;16:971-976.
11. GUILLEMINAULT C, HUANG YS, MONTEYROL PJ *et al.* Critical role of myofascial reeducation in pediatric sleep-disordered breathing. *Sleep Med*, 2013;14:518-525.
12. MARCUS CL, ROSEN G, WARD SL *et al.* Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*, 2006;117:e442-e451.
13. FAUROUX B, LEROUX K, DESMARAIS G *et al.* Performance of ventilators for noninvasive positive-pressure in children. *Eur Respir J*, 2008;31:1300-1307.
14. Ramirez A, Delord V, Khirani S *et al.* Interfaces for long-term noninvasive positive pressure ventilation in children. *Intensive Care Med*, 2012;38:655-662.
15. Modalités pratiques de la ventilation non invasive en pression positive, au long cours, à domicile, dans les maladies neuromusculaires. Recommandations AFM-HAS. Mai 2006. www.has-sante.fr.
16. FAUROUX B, LAVIS JF, NICOT F *et al.* Facial side effects during non invasive positive pressure ventilation in children. *Intensive care Med*, 2005;31:965-969.
17. CHATWIN M, HEATHER S, HANAK A *et al.* Analysis of home support and ventilator malfunction in 1,211 ventilator-dependant patients. *Eur Respir J*, 2010;35:310-316.
18. BRIETZKE SE, GALLAGHER D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006;134:979-984.

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

La douleur engendrée par les stomatites chez l'enfant



→ **N. DE SUREMAIN,**
J.B. ARMENGAUD,
C. ARNAUD, C. TOURNIER,
P. GATTERRE, F. HAMILA,
R. GUEDJ, D. POP JORA,
R. CARBAJAL
 Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

De grande fréquence, les stomatites de l'enfant sont majoritairement bénignes [1, 2]. Les principales étiologies sont infectieuses (virales, bactériennes, mycosiques), allergiques, traumatiques ou liées à l'apparition des dents. Par leur gravité, certaines sont à rechercher : la maladie de Kawasaki, les stomatites bulleuses (dont l'érythème polymorphe), la maladie de Behçet, les hémopathies (leucémies) et désordres immunitaires (agranulocytose, VIH).

Les stomatites les plus courantes sont de diagnostic clinique simple et d'évolution favorable en une dizaine de jours. Cependant, les douleurs induites par cette pathologie, parfois très intenses, peuvent avoir des répercussions fonctionnelles importantes.

En pratique, il est recommandé d'adapter les traitements antalgiques à l'évaluation systématique de la douleur et de préférer ceux de palier 2 et 3 [3]. Par ailleurs, le traitement, essentiellement symptomatique, vise à permettre une alimentation et une hydratation satisfaisante. Les contre-indications et des difficultés d'observance que l'on peut rencontrer à cet âge (souvent tout est refusé oralement) limitent les moyens thérapeutiques.

Le manque d'études pédiatriques dans la littérature et la disparition de certaines formes galéniques d'antalgiques adaptées à l'enfant nous ont conduit à faire un travail sur les stomatites de l'enfant. Nous voulions connaître les motifs de consultation en fonction des étiologies, l'évaluation de la douleur engendrée et

leur prise en charge, ainsi que les échecs afin de faire le point sur les meilleures stratégies thérapeutiques disponibles.

Expérience et prise en charge aux urgences : données préliminaires

Aux urgences de l'hôpital Trousseau, nous avons mené un travail rétrospectif sur 5 années entre 2008 et 2012. Nous avons analysé les dossiers informatisés des enfants ayant consulté pour stomatite au sens large. Les diagnostics incluaient gingivostomatite, candidose buccale, angine vésiculeuse, lésions vésiculeuses buccales, aphtose, dysphagie. Nous avons colligé 1060 dossiers d'enfants atteints de stomatite. Les effectifs sont stables au cours des années avec une prédominance épidémique au printemps et en été pour les herpangines.

Les principaux motifs de consultation étaient la fièvre (61 %), les difficultés d'alimentation (51 %) et la douleur (30 %). Les enfants étaient jeunes. L'âge moyen est de 3 ans (dérivation standard 2,9 ans). L'étiologie virale, diagnostiquée cliniquement, prédominait. Les caractéristiques cliniques étaient celles d'une gingivostomatite herpétique dans 44 % des observations et d'une stomatite à coxsackie (herpangine) dans 35 % des cas. Dans ces derniers cas, l'âge moyen (DS) était de 2,6 (2,2) ans dans les gingivostomatites herpétiques et 2,7 (2,2) ans dans les stomatites à coxsackie.

Les enfants consultaient aux urgences le premier jour des symptômes dans 27 % des observations, après 2 à 4 jours d'évo-

lution dans 44 % et après 5 jours d'évolution dans 23 %. Les stomatites avaient engendré plusieurs consultations : 38 % avaient déjà vu un médecin avant de venir aux urgences (63 % en ville et 35 % à l'hôpital) et 4 % vont consulter à nouveau aux urgences. La douleur et son retentissement sur la prise alimentaire sont responsables d'une hospitalisation dans 5 % des observations. Cette proportion est plus importante en cas de lésions de type herpétique : 48 % des enfants avaient consulté au préalable et 9 % des enfants ont été hospitalisés pour hydratation intraveineuse.

Sur l'ensemble des enfants vus aux urgences pour une stomatite, un traitement antalgique a été prescrit à la sortie chez 87 % d'entre eux. Il s'agissait du paracétamol dans 73 % des cas, des AINS dans 1 %, de la codéine dans 50 %, de la morphine dans 1 % et d'un traitement local dans 30 %. Les stomatites vésiculobulleuses étaient les plus douloureuses : 2 % de morphine orale donnée aux urgences, 9 % de nalbuphine intraveineuse et 74 % de codéine prescrite au domicile.

Stomatites aiguës vésiculobulleuses fréquentes de l'enfant : données de la littérature

1. Gingivostomatite herpétique

Avec la pharyngite, la gingivostomatite est la manifestation la plus fréquente de la primo-infection à herpès simplex virus 1. Elle touche les nourrissons de 9 à 28 mois sans prédominance de sexe, de saison, ou du statut social [4]. Après une incubation de 6 jours environ, apparaissent des lésions vésiculeuses érosives à bord nets sur une muqueuse érythémateuse. Elles peuvent confluer et donner une lésion étendue à contours polycycliques. Elles touchent avec prédilection la lèvre et la gencive, mais toute la cavité buccale peut être atteinte (sans

dépasser le voile du palais). Des lésions cutanées à distance péribucales ou digitales (à type de vésicules groupées en bouquet) peuvent se développer par contact direct avec la cavité buccale.

Le tableau débute par une fièvre élevée et un refus alimentaire. L'enfant est souvent irritable, très algique jusqu'au mutisme [4]. La survenue des récurrences est une complication fréquente. Elle peut se traduire par une atteinte localisée, la plus souvent labiale, ou par une stomatite en tous points similaires à celle de la primo-infection. Le traitement est, dans la majorité des cas, purement symptomatique. La guérison survient habituellement sans séquelles en 7 à 14 jours.

Il n'y a pas de consensus quant au traitement par aciclovir chez les sujets immunocompétents. Cependant, les données limitées de la littérature suggèrent que, pour un surcoût modeste et sans risque d'effets secondaires majeurs, l'aciclovir oral prescrit dans les 3 premiers jours permet de réduire la durée des symptômes [5].

2. Stomatite à virus coxsackie ou échovirus

Classiquement, cette affection survient de manière épidémique pendant les mois d'été et est transmise par contact direct oropharyngé.

>>> L'herpangine est une stomatite vésiculeuse postérieure fébrile due aux virus coxsackie A et B ou l'échovirus, à l'origine d'épidémie d'"angine" estivale de l'adolescent et de l'enfant. Elle est responsable d'une dysphagie. La maladie se développe brutalement après une période d'incubation de 4 à 10 jours. Les lésions initiales sont des papules, lesquelles deviennent rapidement des vésicules qui se rompent, laissant des ulcérations douloureuses de petit diamètre recouvertes par une membrane blanchâtre. Ces manifestations siègent

avec prédilection sur le voile, la luette et la paroi pharyngée postérieure. Les signes généraux sont fréquemment associés : une fièvre élevée, des céphalées, des douleurs abdominales ou des vomissements. L'évolution de cette affection bénigne dépasse rarement 1 semaine. Son traitement est purement symptomatique [1].

>>> Le syndrome mains-pieds-bouche

est une affection caractérisée par une éruption vésiculeuse de topographie buccale et acrale très évocatrice. Le virus souvent responsable est le coxsackie A16. La stomatite douloureuse réalise la même séquence évolutive que l'herpangine. Les principales localisations sont la langue, le palais, la muqueuse jugale et épargnent les lèvres. Les manifestations cutanées sont retardées de 24 à 48 heures. Elles sont à types de maculopapules érythémateuses se transformant en vésicules caractéristiques oblongues, grises entourées d'un liseré inflammatoire qui se rompent pour former des croûtes. Elles sont localisées aux mains, aux pieds et à la face dorsale des doigts. Une atteinte du siège est également possible. Les signes généraux sont d'intensité variable. L'évolution est spontanément favorable sans complication en 7 à 10 jours. Le traitement est symptomatique [1].

3. Stomatites bulleuses : érythème polymorphe

L'érythème polymorphe est un mode de réaction non spécifique, probablement immuno-allergique, où l'étiologie infectieuse (récurrence herpétique, infection respiratoire à mycoplasme) est largement prédominante devant l'étiologie toxico-médicamenteuse (AINS). Le diagnostic repose sur des critères cliniques cutanés et muqueux. Les lésions cutanées sont vésiculobulleuses, "en cocarde", situées de façon symétrique et prédominant aux extrémités. Les lésions bulleuses muqueuses affectent toute la cavité buccale, mais épargnent générale-

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

ment la gencive. Elles sont rapidement remplacées par des érosions douloureuses. Dans la forme mineure, avec peu d'atteinte des muqueuses, l'évolution est le plus souvent bénigne en 2 à 6 semaines. Le traitement est symptomatique et étiologique si possible. Dans la forme majeure (**syndrome de Stevens-Johnson**) avec atteinte sévère de toutes les muqueuses, le pronostic dépend de l'atteinte cornéenne possible, des signes généraux (collapsus) et de l'atteinte pulmonaire. L'atteinte cutanée peut être extensive, se rapprochant du tableau de la nécrolyse épidermique toxique [6].

Traitement symptomatique de la stomatite

D'évolution le plus souvent bénigne, la prise en charge des stomatites vésiculobulleuses repose sur l'évaluation et le traitement de la douleur. Elle peut à elle seule justifier une hospitalisation. Souvent intense, elle est responsable de difficultés d'alimentation jusqu'au refus alimentaire complet avec déshydratation. Les conseils d'alimentation tiennent compte des choix de l'enfant :
 – utiliser tout ce qui est agréable pouvant favoriser la production de salive (boisson pétillante et/ou sucrée);
 – privilégier les boissons froides ou glacées (sucrer des glaçons), les aliments semi-liquides, frais, dépourvus d'acidité;
 – éviter les aliments qui peuvent blesser (biscotte, gâteaux secs).

Bien que les traitements symptomatiques, souvent décrits, associent les antalgiques locaux et généraux. Il existe peu de données dans la littérature sur l'efficacité des différents protocoles permettant de recommander certaines stratégies [7]. Le choix thérapeutique s'appuie sur l'âge de l'enfant, sa coopération, la galénique des médicaments (goût et texture) et l'observance. Le trai-

tement local est, dans notre expérience ainsi que dans certaines publications, très problématique à réaliser [7, 8]. Il est difficilement accepté par l'enfant et peu efficace [9]. **À notre sens, et selon les recommandations actuelles, l'antalgie repose sur la voie générale. Elle doit être systématique et associer un palier 1 (de préférence le paracétamol) à un palier 2 ou 3 [3].**

Pendant de nombreuses années, la codéine a été un des piliers du traitement analgésique des formes très douloureuses. Cependant, depuis les recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament de juin 2013 sur les limitations de l'utilisation de la codéine chez le moins de 12 ans et l'arrêt de commercialisation de certaines formes galéniques de morphine, le choix est restreint.

>>> Dans la catégorie des antalgiques de palier 2 seul, le tramadol peut être utilisé mais n'a l'AMM qu'à partir de 3 ans. La posologie est de 1 à 2 mg/kg/prise 3 à 4 fois par jour (sans dépasser 8 mg/kg/j). Les solutions buvables délivrent 2,5 mg de chlorhydrate de tramadol par goutte. Les présentations commerciales sont le Contramal ou le Topalgic 100 mg/mL en flacon de 10 mL pour une posologie d'une demie-goutte/kg/prise.

>>> Dans la catégorie des antalgiques de palier 3, la posologie initiale de la morphine à libération immédiate est de 0,2 mg/kg/4 h, en augmentant par palier de 0,1 mg/kg si cette dose est insuffisante. Les solutions buvables d'Oramorph adaptées à l'enfant sont soit en récipient unidose de 10 mg/5 mL (posologie 1 mL/10 kg/prise), soit en flacon de 20 mL compte-goutte 20 mg/mL délivrant 1,25 mg par goutte (posologie 1-2 goutte(s)/10 kg/prise). Les gélules d'Actiskan de 5 mg ou 10 mg peuvent être ouvertes dans la bouche.

Conclusion

La prise en charge de la douleur intense dans la stomatite vésiculobulleuse aiguë de l'enfant repose sur la prescription de dérivés morphiniques associés aux antalgiques du palier 1. La non prescription de morphiniques en raison des restrictions de la codéine serait un retour en arrière de plus de 15 ans dans l'antalgie en pédiatrie.

Bibliographie

1. Red Book®. Report of the Committee on Infectious Diseases. *Am Acad Pediatrics*, 2012.
2. RIOBOO-CRESPO MR, PLANELLS-DEL POZO P, RIOBOO-GARCÍA R. Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2005;10:376-387.
3. Afssaps. Prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant. Recommandations de bonne pratique. Juin 2009
4. CATALDO F, VIOLANTE M, MALTESE I *et al.* Herpetic gingivostomatitis in children: the clinico-epidemiological aspects and findings with acyclovir treatment. A report of the cases of 162 patients. *Pediatr Med Chir*, 1993;15:193-195.
5. HUDSON B, POWELL C. Towards evidence based medicine for paediatricians. Does oral acyclovir improve clinical outcome in immunocompetent children with primary herpes simplex gingivostomatitis? *Arch Dis Child*, 2009;94:165-167.
6. HAS. Nécrolyse épidermique toxique. Protocole national de diagnostic et de soins. Juin 2010.
7. MILLER M, DONALD D, HAGEMANN T. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. Review article. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2012;17:340-350.
8. FADEN H. Management of primary herpetic gingivostomatitis in young children. *Pediatr Emerg Care*, 2006;22:268-269.
9. HOPPER SM, MCCARTHY M, TANCHAROEN C *et al.* Topical lidocaine to improve oral intake in children with painful infectious mouth ulcers: a blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med*, 2013 Nov 7.

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

Imagerie des douleurs abdominales aiguës



→ **C. SILEO, F. CHALARD,
H. DUCOU LE POINTE**
Service de Radiologie,
Hôpital d'Enfants
Armand-Trousseau,
PARIS.

Les douleurs abdominales aiguës constituent une cause fréquente de consultation aux urgences (6 % des accès aux urgences pédiatriques des États-Unis de 1998 à 2008) [1]. En fonction de l'âge de l'enfant, les étiologies des douleurs abdominales diffèrent, pouvant être en rapport avec des causes banales ou, au contraire, nécessiter une prise en charge chirurgicale urgente [2]. L'interrogatoire, les signes associés, l'examen clinique et le bilan biologique orientent la démarche diagnostique, mais l'imagerie peut être nécessaire pour le diagnostic de certitude. On dispose de nombreux examens d'imagerie; le *Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale* précise les examens d'imagerie à réaliser en fonction du tableau clinique [3]:

- les méthodes non irradiantes (échographie et IRM) sont à privilégier par rapport aux méthodes utilisant les rayons X (radiographie simple et tomodensitométrie). En conséquence, l'échographie est la méthode de choix dans l'exploration des douleurs abdominales aiguës de l'enfant;
- les radiographies simples de l'abdomen restent nécessaires pour la recherche d'un pneumopéritoine, de niveaux hydro-aériques et de calcifications;
- la tomodensitométrie constitue en pédiatrie un examen de deuxième intention, utile pour résoudre des problèmes complexes comme les complications postopératoires ou les complications iatrogènes liées aux traitements médicaux dans le cadre des pathologies tumorales, notamment hématologiques.

Nous ne traiterons pas dans cet exposé les douleurs abdominales urinaires,

post-traumatiques ou liées aux traitements médicaux dans le cadre des pathologies tumorales.

Les douleurs aiguës digestives

1. Les douleurs aiguës d'origine mécanique

● *Invagination intestinale aiguë*

L'invagination constitue l'urgence abdominale la plus fréquente du nourrisson et du petit enfant, mais elle peut survenir à tout âge. Elle doit être évoquée dans toute douleur abdominale paroxystique intervenant chez un enfant âgé de 2-3 mois à 2-3 ans. L'invagination iléo-colique représente plus de 90 % des invaginations de l'enfant. Si la cause est inconnue, elle est généralement en relation avec une hyperplasie lymphoïde de la paroi intestinale contemporaine d'une adénolymphite mésentérique. Une cause favorisante est retrouvée chez 3 à 4 % des enfants (diverticule de Meckel, duplication digestive, lymphome digestif) [4].

L'échographie est l'examen de référence permettant d'établir le diagnostic avec une sensibilité de 98 à 100 % et une spécificité de 88 à 100 % [5]. Elle met en évidence le boudin d'invagination sous la forme d'une image en cocarde ou en cible sur une coupe transversale (**fig. 1**). Sur les coupes longitudinales, l'alternance des couches hypo et hyperéchogènes donne l'aspect classique de "sandwich" ou "hotdog" [4, 6, 7]. La présence de ganglions est fréquemment visualisée au sein de l'invagination. L'invagination intéressant le côlon est généralement d'une

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU



FIG. 1 : Invagination intestinale aiguë. Coupe échographique transversale du boudin d'invagination montrant l'aspect en cocarde ou en cible, en présence d'une couronne hypoéchogène, d'un centre hyperéchogène qui entoure une autre couronne hypoéchogène.

taille supérieure à 3 cm. La présence de liquide piégé dans l'invagination et l'absence de signal Doppler couleur au sein du boudin d'invagination traduisent des signes d'ischémie et sont réputées être des facteurs de mauvais pronostic pour la réduction [5].

Si l'abdomen sans préparation peut permettre d'évoquer le diagnostic, il est certainement un examen insuffisant pour l'éliminer. Il est réalisé une fois le diagnostic d'invagination établi pour éliminer une perforation [5].

Le lavement opaque ou à l'air constitue la méthode de référence de traitement de l'invagination [8]. Les critères de réduction de l'invagination sont la disparition complète du boudin et l'inondation des dernières anses grêles. En cas d'invagination iléo-iléale ou d'une invagination évoluant depuis plusieurs jours, le bénéfice d'un lavement opaque doit être soigneusement discuté avec le chirurgien, en fonction de l'état clinique de l'enfant.

● Occlusions mécaniques

L'abdomen sans préparation reste un examen performant lorsque l'on

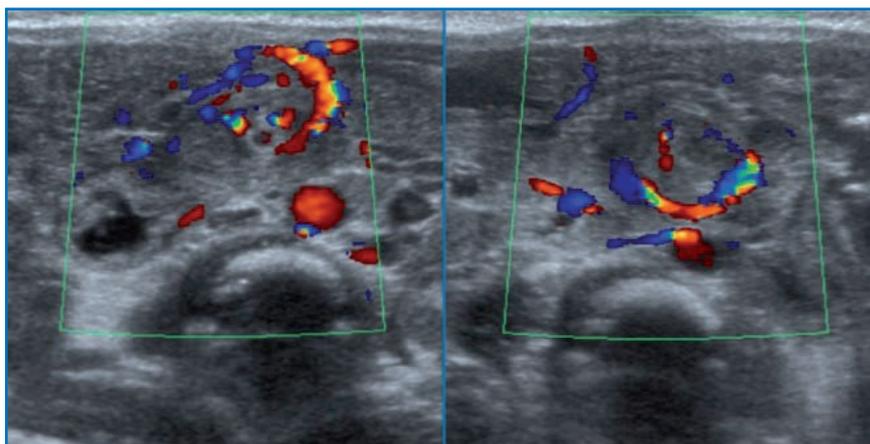


FIG. 2 : Volvulus sur malrotation. Coupes échographiques montrant le tour de spire de la veine mésentérique autour de l'artère mésentérique (signe du tourbillon).

suspecte une occlusion mécanique. En revanche, le diagnostic de hernie inguinale reste clinique. Dans les occlusions mécaniques, la présence de niveaux hydro-aériques associés à des signes cliniques d'occlusion (arrêt des matières et des gaz) permet d'établir le diagnostic d'occlusion sur bride chez un enfant ayant des antécédents chirurgicaux. Les volvulus primitifs du grêle et du côlon sont très rares chez l'enfant. Le volvulus sur malrotation ou sur défaut d'accolement du mésentère, véritable urgence chirurgicale, est un problème classique de la période néonatale (environ 80 % des malrotations deviennent symptomatiques le premier mois de vie) mais se rencontre parfois chez des enfants plus grands [9].

L'échographie peut faire le diagnostic sur le signe du tourbillon et sur l'inversion de la position de l'artère et de la veine mésentériques (**fig. 2**) [6, 9]. L'opacification du cadre duodénal reste cependant une méthode plus fiable pour établir le diagnostic devant des vomissements verts. Le cadre duodénal permet de montrer la position anormale de l'angle duodéno-jéjunal (normalement il se situe à gauche du rachis à hauteur du *genu superius*) et la présence du tour de spire [10, 11].

2. Les pathologies inflammatoires ou infectieuses

● Appendicite

L'appendicite est l'urgence chirurgicale la plus fréquente de l'enfant entre 5 et 10 ans. Son tableau clinique est parfois atypique, en particulier chez le nourrisson. Le traitement chirurgical sans imagerie préalable est de plus en plus mis en question en raison des complications précoces et à long terme des appendicectomies "blanches" [12, 13]. En Europe, l'échographie constitue l'examen de première intention devant une suspicion clinique d'appendicite.

Le diagnostic d'appendicite en échographie repose sur la visualisation de l'appendice comme une structure tubulaire, raccordée au cæcum, mesurant plus de 6 mm en coupe transversale. La non compressibilité de l'appendice est un élément essentiel au diagnostic. Il peut s'y associer une hyperéchogénéité et une hypervascularisation de la graisse péri-appendiculaire, un épanchement de la fosse iliaque droite et une dilatation des dernières anses iléales avec un hypopéristaltisme.

Une échographie permet de visualiser également les fécalithes appendiculaires

(fig. 3) et de suspecter une appendicite compliquée devant une collection de la fosse iliaque droite. Connaître la localisation du cæcum et de l'appendice peut être utile au chirurgien en préopératoire pour choisir sa voie d'abord ou sa technique chirurgicale. La tomодensitométrie reste en Europe, contrairement aux États-Unis, une technique réservée principalement au doute diagnostique des enfants obèses [13, 14, 15]. L'abdomen sans préparation n'est pas réalisé de première intention. Échographie et tomодensitométrie sont également d'une grande aide pour le diagnostic des complications postopératoires des appendicites et des péritonites.

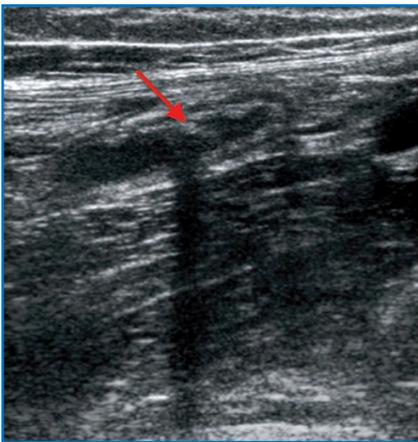


FIG. 3 : Appendicite. Coupe échographique longitudinale sur l'appendice qui est augmenté de taille, incompressible. Présence d'un fécalithe hyperéchogène avec cône d'ombre postérieur (flèche). Aspect hyperéchogène du méso adjacent.

● Adénolymphite mésentérique

L'inflammation des ganglions mésentériques est fréquente dans la population pédiatrique et probablement la cause la plus fréquente de douleurs abdominales. Le diagnostic différentiel principal est l'appendicite. Les causes les plus fréquentes sont les infections virales. Dans l'adénolymphite mésentérique, les ganglions sont plus gros et plus nombreux et le péristaltisme des anses digestives est normal. Ce diagnostic reste un diagnostic d'élimination.

● Gastro-entérite

Les douleurs abdominales liées à une gastro-entérite sont généralement importantes chez l'enfant. Elles peuvent précéder les vomissements et la diarrhée. Devant une gastro-entérite évidente, l'imagerie n'a aucune raison d'être réalisée. Cependant, certaines appendicites pelviennes ou méso-cœliaques peuvent s'accompagner d'une diarrhée. C'est dans ces situations qu'une imagerie peut être demandée. À l'échographie, les signes peuvent aller d'un simple péristaltisme excessif à un aspect d'iléus. L'aspect le plus classique consiste en la présence d'anses digestives pleines, distendues, hyperpéristaltiques. La paroi digestive est normale et la présence d'un peu de liquide entre les anses digestives est habituelle.

● Purpura rhumatoïde

Des douleurs abdominales peuvent apparaître avant les pétéchies typiques. L'existence d'arthralgies, d'une orchite ou d'une protéinurie peut orienter le diagnostic. L'échographie est utile pour le diagnostic des complications digestives : invagination, hématome duodénal ou du grêle, hématome des muscles grands droits. L'abdomen sans préparation est à réaliser pour rechercher un pneumopéritoine en cas de suspicion de perforation digestive, qui est plus exceptionnelle.

● Maladies inflammatoires du tube digestif

La rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn sont des diagnostics rares, parfois suspectés sur une échographie réalisée en urgence pour syndrome appendiculaire. Par ailleurs, une imagerie peut être demandée en urgence pour rechercher des complications de la pathologie (abcès, fistule ou occlusion sur bride). Ces pathologies n'ont pas de spécificité pédiatrique.

● Cholécystite aiguë et cholestase obstructive

La cholécystite aiguë est rare chez l'enfant. Elle est habituellement non lithiasique, sauf chez les enfants atteints d'hémoglobinoopathie.

Les douleurs aiguës génitales

1. Les douleurs aiguës chez la fille

● Anomalies génitales obstructives

Les anomalies obstructives, telles que l'hydrocolpos, l'hydrométrocolpos et l'hématocolpos, peuvent se manifester en anténatal, à la naissance ou à la puberté. L'hydrométrocolpos est secondaire à une imperforation hyménéale, un septum vaginal transverse ou une atrésie vaginale. À la puberté, l'imperforation hyménéale est suspectée devant des douleurs pelviennes aiguës ou cycliques chez une jeune fille pubère non réglée. À l'examen de la vulve, l'hymen est bombant, bleuté. L'échographie pelvienne montre la rétention sanguine hétérogène dans le vagin et parfois dans la cavité utérine [16].

● Torsion de l'ovaire

La torsion d'annexe constitue une véritable urgence chirurgicale. Il faut envisager un cas de torsion ovarienne chez tout enfant de sexe féminin (souvent adolescente) qui présente une douleur abdominale basse brutale, accompagnée de vomissements [17]. À l'échographie, on constate une augmentation de volume de l'ovaire avec une disposition périphérique des follicules et un épanchement dans le cul-de-sac de Douglas. Il peut exister un signal artériel au Doppler qui n'exclut pas le diagnostic de torsion. Dans les formes atypiques, le diagnostic de tumeur peut être évoqué (chez l'enfant et l'adolescent, la plupart des masses est bénigne et la pathologie fonctionnelle est plus fréquente que la pathologie organique).

2. Les douleurs aiguës chez le garçon

● Torsion du testicule

Devant une bourse douloureuse d'apparition brutale chez le grand enfant, les examens d'imagerie ne doivent pas retarder l'exploration chirurgicale. L'échographie peut être utilisée, lorsque les signes cliniques sont douteux, pour rechercher des arguments en faveur des diagnostics différentiels : orchi-épididymite, torsion d'appendice, hydrocèle [3].

Bibliographie

1. FAHIMI J, HERRING A, HARRIES A *et al.* Computed tomography use among children presenting to emergency departments with abdominal pain. *Pediatrics*, 2012;130:1069-1075.
2. MCCOLLOUGH M, SHARIEFF GQ. Abdominal pain in children. *Pediatr Clin North Am*, 2006;53:107-137.
3. <http://gbu.radiologie.fr/>
4. BAUD C. Chapitre 53. Invagination intestinale aiguë du nourrisson et de l'enfant. *In* : ADAMSBAUM C. Imagerie pédiatrique et fœtale. Flammarion Médecine-Sciences 2007:558-571.
5. DEL-POZO G, ALBILLOS JC, TEJEDOR D *et al.* Intussusception in children: current concepts in diagnosis and enema reduction. *Radiographics*, 1999;19:299-319.
6. FONIO P, COPPOLINO F, RUSSO A *et al.* Ultrasonography (US) in the assessment of pediatric non traumatic gastrointestinal emergencies. *Crit Ultrasound J*, 2013;5:S12.
7. VASAVADA P. Ultrasound evaluation of acute abdominal emergencies in infants and children. *Radiol Clin N Am*, 2004;42:445-456.
8. SIRINELLI D, GUILLEY C, LARDY H *et al.* Reduction of acute intestinal intussusception: when and how? *J Radio*, 2003;84:269-274.
9. STROUSE PJ. Disorders of intestinal rotation and fixation ("malrotation"). *Pediatr Radiol*, 2004;34:837-851.
10. APPEGATE KE, ANDERSON JM, KLATTE EC. Intestinal malrotation in children: a problem-solving approach to the upper gastrointestinal series. *Radiographics*, 2006;26:1485-1500.
11. ASHLEY LM, ALLEN S, TEELE RL. A normal sonogram does not exclude malrotation. *Pediatr Radiol*, 2001;31:354-356.
12. MARGENTHALER JA, LONGO WE, VIRGO KS *et al.* Risk factors for adverse outcome after surgical treatment of appendicitis in adults. *Ann Surg*, 2003;238:59-66.
13. HOLSCHER HC, HEIJ HA. Imaging of acute appendicitis in children: EU versus U.S. or US versus CT? An European perspective. *Pediatr Radiol*, 2009;39:497-499.
14. FRUSH DP, FRUSH KS, OLDHAM KT. Imaging of acute appendicitis in children: EU versus U.S. ... or US versus CT? A North American perspective. *Pediatr Radiol*, 2009;39:500-505.
15. HORMANN M, SCHARITZER M, STADLER A *et al.* Ultrasound of the appendix in children: is the child too obese? *Eur Radiol*, 2003;13:1428-1431.
16. ANDRÉ CH, BEAUDOIN S, MILLISCHER-BELLAÏCHE AE *et al.* Chapitre 74. Malformations utéro-vaginales. *In* : Adamsbaum C. Imagerie pédiatrique et fœtale. Flammarion Médecine-Sciences, 2007:749-763.
17. POONAI N, POONAI C, LIM R *et al.* Pediatric ovarian torsion: case series and review of the literature. *Can J Surg*, 2013;56:103-108.

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

Appendicite aiguë de l'enfant : où en sommes-nous en 2014 ?



→ H. KOTOBI¹, C. RAQUILLET²,
F. FRAIDE¹, M. LARROQUET¹,
G. AUDRY¹

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

²Service de chirurgie pédiatrique
viscérale et urologique,
CHI Robert-Ballanger,
AULNAY-SOUS-BOIS.

Avec environ 30 000 cas pédiatriques par an, l'appendicite aiguë (AA) représente en France la première urgence viscérale avant l'âge de 18 ans [1]. Depuis deux décennies, les progrès de l'imagerie ont permis d'améliorer considérablement le diagnostic d'appendicite aiguë. Néanmoins, celui-ci reste parfois difficile, avec deux écueils toujours d'actualité : le retard au diagnostic et le risque de diagnostic par excès. Cette affection justifie donc que l'on continue d'y prêter la plus grande attention, tant du point de vue épidémiologique que diagnostique et thérapeutique.

Clinique

Depuis le début des années 2000, la clinique est la grande "oubliée" dans le diagnostic d'AA. Les raisons de ce désintérêt sont multiples :

- d'une part, l'examen clinique reste subjectif, examinateur dépendant et difficilement reproductible ;
- d'autre part, les examens d'imagerie modernes sont souvent prescrits avant l'examen clinique du chirurgien ;
- enfin, l'existence de tableaux cliniques trompeurs associée à l'obligation médico-légale de moyens poussent souvent les cliniciens à prendre appui sur un examen d'imagerie pour cautionner leur décision.

Pour autant, l'examen clinique reste primordial pour établir le diagnostic positif d'appendicite aiguë, définir son caractère compliqué ou non et ne pas passer à côté d'éventuels diagnostics différentiels. L'examen clinique doit être mené sans idée préconçue (par exemple

lettre du médecin traitant, échographie de ville, etc.), dans un lieu calme, respectant pudeur et confidentialité, en présence des parents.

L'examen clinique débute par l'**interrogatoire** des parents et de l'enfant (s'il est en âge de répondre) à la recherche du mode de révélation, de troubles de transit, de vomissements, d'une anorexie, etc. Il se poursuit par l'**inspection** de la marche et de la mobilisation (pour monter sur la table d'examen), du faciès (pâleur, langue saburrale, etc.), de l'abdomen (cicatrices, ballonnement, etc.), des membres (purpura). Puis, mains réchauffées, l'**examen physique** débute par la région de l'abdomen supposée être la moins douloureuse, à la recherche d'une défense, d'un psoïtis, d'une contracture, d'un empâtement ou de signes d'irritation péritonéale (signe de Blumberg = douleur à la décompression de la fosse iliaque droite [FID] ; signe de Rovsing = douleur à droite déclenchée par une compression de la fosse iliaque gauche) et s'achève par l'inspection systématique des organes génitaux externes, tant chez le garçon que chez la fille. Le toucher rectal, en revanche, n'est plus recommandé dans cette indication chez l'enfant, du fait de son manque d'intérêt sous protoxyde d'azote et de son caractère agressif et traumatisant sans protoxyde d'azote. Enfin, rappelons que la prise de température et la bandelette urinaire doivent également rester systématiques dans ce cas chez l'enfant.

Biologie

Les examens biologiques à la recherche d'un syndrome inflammatoire

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

(NFS – CRP) restent indiqués devant toute suspicion clinique d'appendicite aiguë. En effet, il s'agit d'examen rapides et peu coûteux, rarement normaux en cas d'AA (en dehors des 24 premières heures), et peu perturbés en cas d'infection virale. De plus, il a été montré que la répétition de leur dosage à 24 h ou 48 h augmente leur sensibilité [2]. Toutefois, bien que très sensibles, ces marqueurs restent peu spécifiques et ne sont donc que l'un des éléments diagnostiques à confronter aux données cliniques. Enfin, la mise en évidence de marqueurs biologiques plus spécifiques est une voie de recherche prometteuse (*granulocyte colony-stimulating factor* [3], procalcitonine [4], *myeloid-related proteins 8/14* [5]) même si aucun nouveau marqueur ne s'est imposé à ce jour en pratique courante.

Imagerie

>>> Abdomen sans préparation (ASP).

Même si un stercolithe radio-opaque en FID reste fortement évocateur d'appendicite aiguë, l'ASP n'est plus recommandé aujourd'hui de première intention devant un tableau de douleur abdominale chez l'enfant [6]. Cet examen ne doit pas non plus être prescrit pour porter le diagnostic différentiel de constipation. En pratique, seuls certains tableaux cliniques particuliers relèvent encore d'un ASP (syndrome occlusif, doute clinique entre gastro-entérite fébrile et péritonite aiguë asthénique), logiquement prescrit par le chirurgien lui-même.

>>> Échographie abdominale.

L'échographie est bien l'examen d'imagerie de première intention chez l'enfant devant une forte suspicion clinique d'appendicite aiguë, avec une sensibilité et une spécificité estimées respectivement à 72,5 et 97 % [7]. La sensibilité de l'échographie diminuerait chez l'enfant obèse [8], mais également en cas de syndrome occlusif associé (appendicite mésocœliaque), lorsque l'appendice est en position ectopique (rétrocœcale, sous-

hépatique ou pelvienne) et lorsqu'elle est réalisée trop précocement par rapport au début de la symptomatologie (< 24 h). Dans ce dernier cas, l'échographie peut alors être interprétée comme faussement rassurante. Par ailleurs, l'échographie doit également être demandée pour confirmer le diagnostic d'abcès ou de plastron appendiculaire, devant un tableau clinique évocateur et suffisamment bien toléré pour envisager un traitement médical. En revanche, l'échographie n'est pas nécessaire lorsque le tableau clinique d'appendicite aiguë ou de péritonite aiguë est évident.

Les critères échographiques d'AA sont classiquement l'augmentation de diamètre de l'appendice au-delà de 6 mm, l'épaisseur de la paroi appendiculaire à 3 mm ou plus, la perte de l'aspect stratifié de ses trois couches (muqueuse, sous-muqueuse et musculaire), sa non compressibilité, l'infiltration de la graisse et/ou des tissus à son contact et la présence d'un stercolithe avec cône d'ombre en son sein [9]. Par ailleurs, même si l'adénolymphite mésentérique d'origine virale reste la première cause de douleur abdominale aiguë fébrile chez l'enfant, la présence d'adénopathies mésentériques n'élimine pas le diagnostic d'appendicite aiguë, notamment lorsque celles-ci sont exclusivement localisées en FID. Enfin, la répétition de l'échographie à 24 h ou 48 h augmenterait sa sensibilité, sans surcoût important [10].

>>> Examen tomодensitométrique (TDM).

Le TDM est un examen dont la sensibilité et la spécificité chez l'enfant sont estimées respectivement à 96 % et 97 %, que l'enfant soit obèse ou non [11]. Sans atteindre les chiffres de sensibilité et de spécificité chez l'adulte (proches de 100 %) du fait de tissus adipeux moins développés chez l'enfant, le TDM est donc un examen plus sensible que l'échographie à l'âge pédiatrique. Néanmoins, il s'agit d'un examen irradiant, qui ne doit donc pas être prescrit de première intention chez l'enfant dans cette indication, suivant les recomman-

dations de la directive Euratom 97/43 (*protection des personnes contre les rayonnements*) et le principe d'optimisation ALARA (*as low as reasonably achievable*), à l'exception toutefois de l'enfant porteur d'une obésité sévère. Par conséquent, le TDM ne doit être prescrit qu'en deuxième intention devant une forte suspicion clinique d'appendicite aiguë, avec une échographie non contributive.

Depuis plusieurs années, nous assistons pourtant à un véritable "dérapage" dans les indications de TDM chez l'enfant, inacceptables au vu des recommandations précitées. Les raisons sont, d'une part, l'influence de la médecine d'urgence adultes, dont les recommandations sont en faveur du TDM de première intention en cas de suspicion d'appendicite aiguë et, d'autre part, le fait que la majorité des enfants soient pris en charge par des équipes d'urgences polyvalentes adultes/enfants au sein d'établissements privés ou d'hôpitaux généraux non spécialisés en pédiatrie.

>>> L'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Bien que non irradiante et possédant une sensibilité de 97,6 % et une spécificité de 97 % [12], l'IRM ne s'est pas imposée à ce jour en pratique courante du fait des difficultés d'accès à cet examen en urgence.

Scores

La plupart des enfants suspects d'AA étant initialement examinés par le médecin de ville, le médecin urgentiste ou le pédiatre et non par le chirurgien d'adulte ou le chirurgien pédiatre, le recours à des scores cliniques a donc été proposé avec le double objectif : d'établir des critères de recours aux examens d'imagerie et de sélectionner les patients nécessitant un avis chirurgical spécialisé.

Chez l'enfant, deux scores dits "cliniques" (mais, de fait, cliniques et biologiques) ont été largement évalués :

le **score clinique d'appendicite aiguë** (PAS) [13], exclusivement pédiatrique, et le **score d'Alvarado** [14] le plus utilisé chez l'adulte mais également utilisé chez l'enfant puisque décrit à partir d'une cohorte mixte de patients adulte/enfant.

À noter tout de même que l'un des deux items majeurs, présent dans ces deux scores, nécessite de définir si l'enfant présente ou non une défense, ce qui demande une réelle maîtrise de l'examen clinique chez l'enfant, au risque de fausser le score par excès ou par défaut.

De nombreuses études ont ainsi montré que ces scores permettent, d'une part, de limiter le recours aux examens d'imagerie et, d'autre part, de diminuer le nombre d'appendicectomie par excès [15]. Ces scores se révèlent particulièrement intéressants dans leurs valeurs extrêmes, inférieures ou égales à 3 (PAS) ou 4 (Alvarado) pour éliminer le diagnostic d'AA et supérieures ou égales à 6 (PAS) ou 7 (Alvarado) pour affirmer le diagnostic d'AA. En revanche, les scores situés entre 3 et 6 (PAS) ou 4 et 7 (Alvarado) [16-17] se révèlent peu sensibles et peu spécifiques pour le diagnostic d'AA, justifiant pleinement le recours aux examens d'imagerie devant ces valeurs moyennes.

Moins de 5 ans

Les particularités anatomiques et cliniques de l'AA de l'enfant de moins de 5 ans sont à connaître [18]: la localisation de la douleur est toujours

péri-ombilicale, mal systématisée, la fièvre est plus élevée, la diarrhée et les vomissements sont plus fréquents. En revanche, la défense est moins fréquente et l'abdomen est souvent asthénique, même en cas de péritonite généralisée. Le taux de perforation appendiculaire est supérieur et, parmi les appendicites compliquées, les péritonites généralisées sont plus fréquentes, sans doute du fait d'un épiploon encore très fin et très court, ne pouvant limiter la diffusion de l'infection en s'accrochant sur l'appendice perforé. Sur le plan biologique, l'hyperleucocytose est moins spécifique. En imagerie, la présence d'un stercolithe calcifié est plus fréquente.

Principes du traitement

1. Appendicite aiguë non perforée

Le traitement chirurgical de première intention reste de mise chez l'enfant. L'antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique) mise en route en préopératoire (une fois l'indication opératoire posée par le chirurgien), ou en peropératoire (à l'induction), peut se limiter le plus souvent à une dose unique ou être prolongée 48 h en postopératoire, selon les constatations peropératoires.

La voie d'abord se fait le plus souvent par laparoscopie, avec un bénéfice démontré chez l'enfant obèse (bénéfice pariétal), la fille pubère ou prépubère (diagnostic

différentiel) et devant une suspicion clinique d'appendicite ectopique (mésocœliaque, pelvienne, rétro-cœcale ou sous-hépatique). Dans les autres cas, la voie d'abord classique par Mac Burney donne des résultats comparables à la laparoscopie et reste donc aujourd'hui encore largement pratiquée. La reprise progressive de l'alimentation se fait généralement dès J1 postopératoire, et la durée d'hospitalisation est désormais de 2 à 3 jours en moyenne.

2. Péritonite aiguë généralisée

Le traitement reste chirurgical, urgent, préférentiellement par laparoscopie (bénéfice pariétal), et nécessite généralement une bi-antibiothérapie par voie IV pendant 8 jours minimum (céphalosporine 3G + métronidazole) associée à un aminoside pendant 48 h.

3. Abscess appendiculaire/plastron appendiculaire

Depuis une décennie, le traitement de choix est initialement médical (bi-antibiothérapie 5 jours IV puis relais *per os* 5 jours), ensuite secondairement chirurgical par laparoscopie (appendicectomie à froid entre 8 et 12 semaines) [19]. En effet, lorsque l'épisode aigu est contrôlé médicalement (dans environ 80 % des cas), le bénéfice attendu est alors majeur (si intervention à chaud: taux élevé d'abcès profond, d'abcès de paroi et d'occlusion postopératoire dans ce sous-groupe de patients).

4. Abscess profond postopératoire

Depuis l'utilisation d'une antibiothérapie prolongée de deuxième ligne (comparable au traitement des abcès appendiculaires), le recours à la chirurgie est devenu aujourd'hui exceptionnel.

Conclusion

En 2014, le diagnostic d'AA reste parfois difficile à établir chez l'enfant.

Score d'Alvarado		Score PAS	
Douleur migrante	0/1	Douleur migrante	0/1
Anorexie	0/1	Anorexie	0/1
Nausées ou vomissements	0/1	Nausées ou vomissements	0/1
Température orale $\geq 37,3$ °C	0/1	Fièvre	0/1
Défense en FID	0/2	Défense en FID	0/2
Douleur à la percussion, au rebond	0/1	Douleur à la toux, à la percussion	0/2
GB $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$	0/2	GB $> 10\ 000\ \text{mm}^3$	0/1
Neutrophilie $\geq 75\ %$	0/1	Neutrophilie	0/1

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

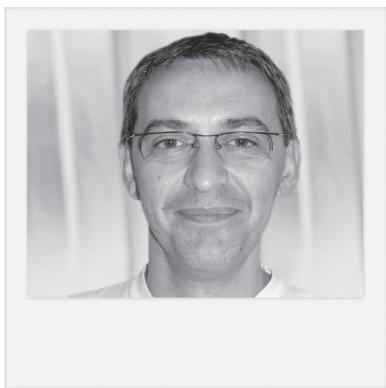
L'examen clinique garde une place primordiale pour orienter les examens complémentaires. Le recours aux scores cliniques et biologiques permet de limiter aussi bien les examens d'imagerie que le taux d'appendicectomie inutile. L'échographie est l'examen d'imagerie de première intention chez l'enfant et, idéalement, la prescription d'examens irradiants (ASP, TDM) ne devrait plus se faire qu'après l'examen clinique du chirurgien. Le traitement de l'AA reste chirurgical d'emblée, par voie laparoscopique ou par voie de Mac Burney selon le terrain, la localisation de l'appendice et l'expérience du chirurgien. Il peut être avantageusement différé de 2 à 3 mois, après traitement médical efficace, dans le cas d'un abcès ou d'un plastron appendiculaire cliniquement bien toléré.

Bibliographie

- HAS – Appendicectomie. Éléments décisionnels pour une indication pertinente. Rapport d'évaluation technologique. Novembre 2012:1-142.
- WU HP, CHEN CY, KUO IT *et al.* Diagnostic values of a single serum biomarker at different time points compared with Alvarado score and imaging examinations in pediatric appendicitis. *J Surg Res*, 2012;174:272-277.
- ALLISTER L, BACHUR R, GLICKMAN J *et al.* Serum markers in acute appendicitis. *J Surg Res*, 2011;168:70-75.
- YU CW, JUAN LI, WU MH *et al.* Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg*, 2013;100:322-329.
- HUCKINS DS, SIMON HK, COPELAND K *et al.* A novel biomarker panel to rule out acute appendicitis in pediatric patients with abdominal pain. *Am J Emerg Med*, 2013;31:1368-1375. doi: 10.1016/j.ajem.2013.06.016. Epub 2013 Jul 26.
- HAS – Que reste-t-il de la radio d'abdomen sans préparation chez l'enfant ? Bon usage des technologies de santé. Janvier 2009:1.
- MITTAL MK, DAYAN PS, MACIAS CG *et al.*; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Performance of ultrasound in the diagnosis of appendicitis in children in a multicenter cohort. *Acad Emerg Med*, 2013;20:697-702.
- KUTASY B, HUNZIKER M, LAXAMANADASS G *et al.* Increased incidence of negative appendectomy in childhood obesity. *Pediatr Surg Int*, 2010;26:959-962.
- TROUT AT, SANCHEZ R, LADINO-TORRES MF. Reevaluating the sonographic criteria for acute appendicitis in children: a review of the literature and a retrospective analysis of 246 cases. *Acad Radiol*, 2012;19:1382-1394.
- ABO A, SHANNON M, TAYLOR G *et al.* The influence of body mass index on the accuracy of ultrasound and computed tomography in diagnosing appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care*, 2011;27:731-736.
- MOORE MM, GUSTAS CN, CHOUDHARY AK *et al.* MRI for clinically suspected pediatric appendicitis: an implemented program. *Pediatr Radiol*, 2012;42:1056-1063.
- SCHUH S, MAN C, CHENG A *et al.* Predictors of non-diagnostic ultrasound scanning in children with suspected appendicitis. *J Pediatr*, 2011;158:112-118.
- SAMUEL M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg*, 2002;37:877-881.
- ALVARADO A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*, 1986;15:557-564.
- KULIK DM, ULERYK EM, MAGUIRE JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *J Clin Epidemiol*, 2013;66:95-104.
- ESCRIBÁ A, GAMELL AM, FERNÁNDEZ Y *et al.* Prospective validation of two systems of classification for the diagnosis of acute appendicitis. *Pediatr Emerg Care*, 2011;27:165-169.
- SCHNEIDER C, KHARBANDA A, BACHUR R. Evaluating appendicitis scoring systems using a prospective pediatric cohort. *Ann Emerg Med*, 2007;49:778-784.
- BANSAL S, BANEVER GT, KARRER FM *et al.* Appendicitis in children less than 5 years old: influence of age on presentation and outcome. *Am J Surg*, 2012;204:1031-1035.
- SIMILLIS C, SYMEONIDES P, SHORTHOUSE AJ *et al.* A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery*, 2010;147:818-829.

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

Insuffisance cardiaque aiguë de l'enfant



→ **S. RENOLLEAU,**
J. RAMBAUD, A. DURANDY
 Service de Réanimation néonatale
 et pédiatrique,
 Groupe hospitalier Armand-
 Trousseau – La Roche-Guyon, APHP,
 Université Pierre-et-Marie-Curie,
 UPMC Paris VI, PARIS.

L'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) correspond à une dysfonction de la pompe cardiaque devenue inapte à assurer un débit cardiaque suffisant pour assurer la perfusion des organes et l'oxygénation des tissus. Alors que chez l'adulte, l'insuffisance cardiaque aiguë est surtout d'origine ischémique, les causes chez l'enfant sont multiples, allant de la décompensation d'une cardiopathie congénitale méconnue à un trouble du rythme ou une affection acquise aiguë. L'ICA pose surtout le problème de sa méconnaissance du fait de sa rareté. Il faut pourtant la reconnaître rapidement car elle risque de conduire au choc cardiogénique potentiellement mortel.

Rappels physiologiques

Le débit cardiaque dépend de la précharge (reflet de la compliance veineuse, auriculaire et ventriculaire), de la postcharge (reflet des résistances artérielles systémiques), de la contractilité myocardique et de la fréquence cardiaque.

Le maintien du débit cardiaque est un processus complexe qui implique plusieurs axes neuro-hormonaux. Les systèmes artériel et veineux et les cavités cardiaques ont des récepteurs sensibles à la pulsativité et à la pression. Quand une variation d'un de ces paramètres survient et entraîne une diminution du débit cardiaque, une cascade de phénomènes de compensation est mise en œuvre par l'intermédiaire d'une activation du système sympathique avec hyperactivité adrénergique, de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et d'une stimulation de

l'hypothalamus, entraînant la sécrétion de vasopressine. En conséquence, la fréquence cardiaque et de la contractilité myocardique augmentent. La rétention hydrosodée accroît la volémie et la précharge. La vasoconstriction rénale et périphérique augmente la postcharge.

Ces adaptations peuvent être efficaces en phase aiguë (hormis en cas d'atteinte suraiguë du muscle cardiaque). En revanche, elles ont un coût énergétique et métabolique important qui, en cas d'activation chronique, est responsable d'un remaniement du tissu myocardique (hypertrophie, dilatation, fibrose), altérant la fonction systolique et diastolique. Le tissu myocardique soumis à un stress chronique provoque la sécrétion du peptide natriurétique (*brain natriuretic peptide* [BNP]) qui a un effet vasodilatateur et diurétique propre. Le calcium a un rôle central dans la fonction contractile de la cellule myocardique. Son afflux à partir du réticulum endoplasmique permet d'activer la liaison actine-troponine et ainsi la contraction. Le recaptage du calcium est un phénomène actif qui permet la relaxation. Parmi les nombreuses protéines impliquées dans les mécanismes de contraction-relaxation (complexe de la troponine, myosine, canal Ca^{++} voltage-dépendant, récepteur à la ryanodine, pompes $Ca^{++}/ATPases$ et canaux Na^{+}/Ca^{++}), certaines sont identifiées comme causes génétiques de cardiomyopathies hypertrophiques ou dilatées.

La défaillance cardiaque survient lorsqu'il existe une surcharge en volume ou en pression (altération de la pré et/ou postcharge), une anomalie de la contrac-

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

tilité du myocarde ou une anomalie de la fréquence cardiaque. Après épuisement des réserves cardiaques, la congestion pulmonaire et systémique survient avec diminution du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire avec évolution vers l'acidose métabolique.

Chez l'enfant, la majorité des insuffisances cardiaques surviennent au cours de la première année de vie (90 %), et 90 % des insuffisances cardiaques sont liées à une malformation cardiaque congénitale.

Savoir reconnaître une insuffisance cardiaque aiguë

>>> Il faut, dans un premier temps, rechercher des signes de congestion pulmonaire ou systémique. Les parents décrivent des difficultés alimentaires, une stagnation pondérale, des vomissements, des malaises. Il faut rechercher la présence d'une polypnée superficielle permanente ou à l'effort (biberon), d'une dyspnée, de signes de lutte, de sibilants, de râles et d'une cyanose témoins d'une congestion pulmonaire. Une hépatomégalie douloureuse, une turgescence des veines jugulaires, des œdèmes ou une prise de poids alors que l'enfant s'alimente mal sont les signes d'une congestion systémique. Une tachycardie de repos est souvent le premier signe d'une altération de la performance myocardique. À l'auscultation, on recherche un galop, un souffle. La pression artérielle est alors encore souvent normale.

>>> L'étape suivante révèle les premiers signes d'un choc cardiogénique. La pression artérielle est toujours normale mais une pâleur, une asthénie avec des extrémités froides, un temps de recoloration cutanée allongé, une cyanose centrale, sont les premiers signes de la baisse du débit cardiaque.

>>> Au stade ultérieur, le collapsus se manifeste par une agitation anxieuse, un

teint gris cendré, des pouls mal perçus, une pression artérielle basse, une oligurie (la couche est sèche).

Certains éléments permettent une orientation clinique. Une tachycardie (> 200/min) ou une bradycardie oriente vers un trouble du rythme ou de la conduction. L'absence de pouls fémoraux avec une différentielle de pression artérielle entre le membre supérieur droit et les membres inférieurs orientent vers une coarctation de l'aorte. Un souffle à l'auscultation cardiaque, abdominale (foie) ou de la fontanelle oriente vers une malformation cardiaque ou vasculaire.

Les examens complémentaires

Ils ne doivent pas retarder la prise en charge en cas d'insuffisance circulatoire

1. Imagerie

La radiographie thoracique de face peut objectiver une cardiomégalie avec un rapport cardio-thoracique augmenté (supérieur à 0,6 chez le nouveau-né, 0,55 chez le nourrisson, 0,50 chez l'enfant âgé de plus de 2 ans). La cardiomégalie est parfois absente dans les affections aiguës fulminantes (myocardites). On recherche des signes de congestion pulmonaire.

L'électrocardiogramme permet le diagnostic d'un trouble du rythme (tachycardie supraventriculaire, arythmie) ou de conduction (bloc auriculo-ventriculaire). On recherche aussi des signes d'ischémie myocardique (troubles de la repolarisation), une onde Q.

L'échographie cardiaque avec Doppler est l'élément clé et indispensable au diagnostic. Elle permet l'analyse de l'architecture cardiaque, l'étude de la fonction des ventricules, la mesure du débit cardiaque, des pressions pulmonaires, des pressions de remplissage, la recherche d'un épanchement péricardique.

D'autres examens d'imagerie peuvent être nécessaires en fonction de l'orientation diagnostique (échographie abdominale, transfontanellaire, etc.).

2. Examens biologiques

Certains examens permettent d'évaluer le retentissement de l'insuffisance cardiaque. La gazométrie avec la lactatémie est indispensable pour rechercher une acidose métabolique témoin de la défaillance circulatoire. Les ionogrammes sanguins et urinaires, la fonction rénale et hépatique, l'hémostasie, la calcémie, la phosphorémie et la magnésémie analysent la souffrance viscérale.

Les autres examens sont à visée étiologique. La numération formule sanguine recherche une anémie. Les biomarqueurs cardiaques recherchent les témoins d'une nécrose myocytaire (CPK-MB, Troponine Ic) ou d'une insuffisance cardiaque (BNP, NT-proBNP)

Le bilan infectieux comporte des recherches bactériennes et virales, d'un syndrome inflammatoire. La recherche d'une maladie du métabolisme est indiquée en cas de myocardopathie dilatée ou hypertrophique sans cause retrouvée.

Étiologies

Les différentes étiologies sont regroupées dans les **tableaux I et II**.

Prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque aiguë et du choc cardiogénique

C'est une urgence. Le risque est celui d'une évolution rapide vers un arrêt cardiaque réfractaire. Après la mise en condition, l'enfant doit être admis dans un service de réanimation.

Nouveau-né	Causes extra-cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> ● Hématologiques : anémie, polyglobulie ● Rénales : hypertension artérielle ● Endocriniennes : hyperthyroïdie, insuffisance surrénale ● Métaboliques : hypocalcémie ● Pulmonaires : hypertension artérielle pulmonaire
	Causes cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> ● Cardiopathies congénitales +++ (tableau II) ● Bloc auriculo-ventriculaire ● Tachycardies supraventriculaires, arythmies ● Ischémies myocardiques (asphyxie périnatale)
Nourrisson	Causes extra-cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> ● Rénales : hypertension artérielle, insuffisance rénale ● Pulmonaires
	Causes cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> ● Cardiopathies congénitales (tableau II) ● Troubles du rythme ● Myocardiopathie, myocardites
Enfant		<ul style="list-style-type: none"> ● Cardiopathies congénitales ● Myocardiopathie ● Myocardite virale ● Hypertension artérielle ● Toxiques (chloroquine, antidépresseur, bêtabloquant, cocaïne, anticalciques), chimiothérapie (adriamycine)

TABLEAU I.

Naissance	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypoplasie du ventricule gauche ● Fistule artério-veineuse large : veine de Gallien, foie ● Fuite tricuspide majeure (cyanose associée)
1 ^{re} semaine	<ul style="list-style-type: none"> ● Sténose aortique critique, interruption de l'arche aortique, syndrome de coarctation ● Canal artériel persistant et large ● Anomalie du retour veineux pulmonaire
1 à 4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> ● Coarctation aortique, sténose aortique critique ● Communication interventriculaire ou canal artériel avec large shunt gauche-droite ● Tronc artériel commun ● Fenêtre aorto-pulmonaire, etc.
4 à 6 semaines	<ul style="list-style-type: none"> ● Shunt gauche-droite large (CIV, CAV, canal artériel) ● Anomalie d'implantation de la coronaire gauche sur l'artère pulmonaire.

TABLEAU II : Causes malformatives chez le nouveau-né.

L'oxygénation est systématique pour obtenir une saturation supérieure à 96 %. Elle améliore la délivrance d'oxygène. En cas d'œdème pulmonaire, parallèlement aux autres mesures thérapeutiques, la ventilation non invasive est indiquée. En cas de choc cardiogénique, l'intubation est nécessaire bien qu'à haut risque d'arrêt cardiaque.

La sédation et l'analgésie permettent de diminuer la consommation en oxygène.

Les mesures générales permettent d'optimiser la prise en charge spécifique. Il faut corriger les facteurs surajoutés aggravants (fièvre, anémie, infection, désordres métaboliques, troubles de ventilation (kinésithérapie). L'apport nutritionnel ne doit pas être négligé.

Le traitement spécifique doit être guidé par l'évaluation clinique et l'échocardiographie-Doppler.

Il faut corriger une hypertension artérielle, une arythmie (cardioversion, anti-arythmique,...).

>>> En cas de précharge augmentée, l'utilisation d'un diurétique est nécessaire. Le furosémide est utilisé avec un bolus initial de 2 mg/kg en intraveineux lent. En entretien, la dose est de 1 à 4 mg/kg/j. Il est associé à une restriction hydrosodée.

>>> En cas de précharge diminuée, un remplissage prudent par 10 mL/kg de sérum physiologique peut être administré en surveillant étroitement sa tolérance.

>>> En cas de postcharge augmentée, des vasodilatateurs tels que la milrinone (inhibiteur de la phosphodiesterase de type III) sont utilisés.

Pour améliorer la contractilité, la dobutamine, les inhibiteurs des phosphodiesterases (milrinone) sont les traitements de première ligne en fonction de la situation clinique. Les sensibilisateurs au calcium ne sont indiqués qu'en cas de choc réfractaire aux thérapeutiques précédentes (lévosimendan).

Un traitement par prostaglandine (PGE1) peut être nécessaire dans les cardiopathies ducto-dépendantes (coarctation aortique,...). Enfin, certaines affections relèvent d'un traitement chirurgical ou par cathétérisme interventionnel en urgence (sténose aortique critique, retour veineux pulmonaire anormal total bloqué).

Enfin, en cas de choc cardiogénique réfractaire de cause réversible (en particulier myocardite aiguë fulminante ou choc cardiogénique d'origine toxique), il faut penser rapidement à un transfert dans un centre pouvant mettre en place

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

une assistance circulatoire extracorporelle (ECMO Veino-Artérielle). Dans ces indications, la survie sans séquelles est de 60 à 70 %.

Conclusion

L'insuffisance cardiaque aiguë est une affection relativement rare chez l'enfant au regard des autres causes de défaillance circulatoire. Il faut donc savoir y penser en évitant les pièges cliniques. Un examen clinique rigoureux

et quelques examens complémentaires simples avant l'échographie cardiaque permettent d'évoquer le diagnostic. C'est une urgence thérapeutique qui, ignorée, peut conduire rapidement à l'arrêt cardiaque réfractaire.

Pour en savoir plus

- THAMBO JB *et al.* Insuffisance cardiaque aiguë du nourrisson et du nouveau-né. *Encycl Med Chir*, 2002, Elsevier Eds Paris, Cardiologie, 11 ; 940 B30.

- BIARENT D *et al.* Choc cardiogénique, *In : Urgences et soins intensifs pédiatriques*. Masson Eds, p 187, 2012.
- DI BERNARDO *et al.* Insuffisance cardiaque chez l'enfant, état des connaissances, perspectives de traitement, *Paediatrica*, 2011;16-19.
- MUNOZ R *et al.* *In : Critical Care of Children with Heart Disease*. Springer Eds, 2010.
- BRISSAUD O *et al.* Prise en charge du choc cardiogénique chez l'enfant : aspects physiopathologiques et thérapeutiques. *Réanimation*, 2012;21:195-208.

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

Les thrombopénies constitutionnelles

RÉSUMÉ : L'exploration d'une thrombopénie prolongée est une situation classique en pédiatrie. La cause la plus fréquente reste le purpura thrombopénique immunologique. Cependant, il est important de savoir remettre parfois en cause ce diagnostic et d'évoquer l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle. Il s'agit d'un vaste groupe de pathologies qui a bénéficié ces dernières années des avancées de la génétique et de la biologie moléculaire.

Améliorer les connaissances sur ces pathologies, pour certaines de description récente, a pour but d'adapter au mieux la prise en charge et la surveillance des patients. Devant le nombre croissant d'anomalies génétiques décrites, nous proposons une classification des thrombopénies constitutionnelles basées sur deux données simples: le caractère isolé ou syndromique de la thrombopénie et la taille des plaquettes ou le volume plaquettaire moyen, avec une revue de la littérature récente.

Notre but est de faciliter une démarche diagnostique rationnelle et ciblée au sein d'un groupe de pathologies en évolution constante.



→ **H. BOUTROUX**¹,
M.D. TABONE¹,
H. LAPILLONNE^{2, 4},
R. FAVIER^{2, 3, 5},
G. LEVERGER^{1, 3, 4}

¹Hôpital Armand-Trousseau, service d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique, PARIS.

²Hôpital Armand-Trousseau, service d'Hématologie biologique, PARIS.

³Centre de Référence des Pathologies plaquettaires (CRPP)

⁴Université Pierre-et-Marie-Curie, UMR S938, PARIS.

⁵Unité INSERM U1009, VILLEJUIF.

La découverte d'une thrombopénie isolée évoque le plus souvent, chez l'enfant, le diagnostic de purpura thrombopénique immunologique (PTI). Dans certains cas cependant, il faut évoquer d'autres diagnostics tels qu'une hypoplasie médullaire, une myélodysplasie, ou une thrombopénie d'origine génétique.

Une thrombopénie chez l'enfant reste définie par un chiffre de plaquettes inférieur à 150 g/L, les valeurs normales avant l'âge de 15 ans se situent, pour 95 % des enfants, entre 165 g/L et 473 g/L avec une valeur médiane à 299 g/L [1].

Les principaux éléments cliniques qui doivent évoquer la possibilité d'une thrombopénie constitutionnelle sont :

- des antécédents familiaux de thrombopénie, de manifestations hémorragiques, d'hémopathie myéloïde et/ou de myélodysplasie;
- des anomalies cliniques associées, morphologiques ou fonctionnelles: dysmorphie, eczéma, malformations, infections à répétition, troubles auditifs, ophtalmologiques, rénaux...

- une remontée plaquettaire insuffisante après traitement par gammaglobulines ou corticoïdes, dans l'hypothèse d'un PTI.

Toute thrombopénie "atypique" ou prolongée nécessite un bilan simple:

- une numération formule sanguine des parents avec un frottis sanguin;
- une recherche d'auto-anticorps sériques ou fixés à la surface des plaquettes (MAIPA);
- un dosage du facteur Willebrand antigène et activité;
- l'étude des marqueurs d'une éventuelle coagulation intravasculaire;
- un myélogramme doit être discuté.

Ce bilan peut être complété en fonction du contexte clinique et hématologique, par :

- une étude des fonctions plaquettaires à la recherche d'une thrombopathie associée;
- une étude isotopique de la durée de vie et du lieu de destruction des plaquettes marquées à l'indium;
- un dosage de la thrombopoïétine;
- un caryotype, voire une analyse par CGH array;
- une analyse moléculaire génétique.

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

	Thrombopénie ISOLÉE	Thrombopénie SYNDROMIQUE
Microplaquettes	• Thrombopénie liée à l'X	• Wiskott-Aldrich
Normoplaquettes	<ul style="list-style-type: none"> • Amégacaryocytose congénitale • Thrombopénie familiale autosomique dominante liée au chromosome 10 • Thrombopénie familiale et prédisposition aux leucémies aiguës par mutation du gène AML1* • Thrombopénie ANKRD26 • Thrombopénie Québec • Thrombopénie avec mutation du cytochrome C 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie avec absence de radius • Syndrome IVIC • Amégacaryocytose avec synostose radio-ulnaire
Macroplaquettes	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Bernard-Soulier* • Syndrome des plaquettes grises* • Pseudo-Willebrand plaquettaire • Thrombopénie liée à l'X et GATA1 • Thrombopénie méditerranéenne • Syndrome MYH9 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie Paris-Trousseau • Syndrome de Di George

TABLEAU I : Principales thrombopénies constitutionnelles. Classification en fonction de la taille des plaquettes et du caractère isolé ou syndromique.
*Thrombopathie associée.

Syndrome	Gène anormal	Localisation chromosomique	Transmission
Syndrome de Wiskott-Aldrich	WAS	Xp11.23-p11.22	liée à l'X
Thrombopénie liée à l'XLT	WAS	Xp11.23-p11.22	liée à l'X
Thrombopénie avec absence de radius (TAR)	RBM8A	1q21.1	récessive
Syndrome oculo-oto-radial ou IVIC syndrome	SALL4	20q13	dominante
Amégacaryocytose avec synostose radio-cubitale	HOXA 11	7p15-14	dominante
Amégacaryocytose congénitale	c-MPL	1p34	récessive
Thrombopénie familiale liée au chromosome 10	MASTL ACBD5	10p11-12	dominante
Thrombopénie familiale et prédisposition LAM	RUNX1 (= AML1 = CBFA2)	21q22-12	dominante
Thrombopénie Paris-Trousseau	FLI-1	11q23-q24	dominante
Syndrome de Di George	GP1bβ	22q11	dominante
Syndromes MYH9	MYH9	22q12-13	dominante
Thrombopénie ANKRD26	ANKRD26	10p2	dominante
Thrombopénie avec mutation du cytochrome C	CYCS	7p15.3	dominante
Thrombopénie méditerranéenne	GPIbα	17p13	dominante
Thrombopénie liée à l'X avec dysérythroïdisme (XLT) ou syndrome thalassémique (XLTT)	GATA1	Xp11.23	liée à l'X
Syndrome de Bernard-Soulier	GPIbα GPIbβ GPIX	17p13 22q11 3q21	récessif
Syndrome pseudo-Willebrand plaquettaire	GPIbα	17p13	dominante
Syndrome des plaquettes grises	NBEAL2	3p21.1	récessive

TABLEAU II : Principales thrombopénies constitutionnelles. Classification en fonction de l'anomalie génétique.

On peut proposer une classification en fonction de la taille des plaquettes et du caractère syndromique ou non associé à la thrombopénie (**tableau I**) et une classification en fonction de l'anomalie génétique (**tableau II**) [2]. À ce jour, l'anomalie génétique est retrouvée dans 50 % des cas [3]. Néanmoins, de nouveaux gènes impliqués sont régulièrement rapportés depuis ces dernières années.

Thrombopénies syndromiques

1. Thrombopénies syndromiques à microplaquettes

>>> **Le syndrome de Wiskott-Aldrich.** Lié à l'X, il se manifeste par un syndrome hémorragique dès les premières semaines de vie et un eczéma. Le déficit immunitaire cause des infections bactériennes sévères et répétées. La thrombopénie est liée à une anomalie de la protéine WASP (gène WAS), impliquée dans le cytosquelette des proplaquettes [4].

>>> **La thrombopénie autosomique récessive à microplaquettes** [5]. Décrite récemment chez 5 patients, elle associe une thrombopénie néonatale sévère à des lésions d'eczéma. L'anomalie génétique est inconnue.

2. Thrombopénies syndromiques à plaquettes de taille normale

>>> **La thrombopénie avec aplasie radiale (TAR)** est une maladie rare comportant une aplasie radiale bilatérale et une thrombopénie néonatale sévère (< 50 g/L) avec un risque d'hémorragie cérébrale, s'améliorant souvent après l'âge de 1 an. Elle serait en lien avec des anomalies complexes de la région 1q21.1, affectant la cellule stromale mésenchymateuse [6].

>>> **Le syndrome oculo-oto-radial, ou syndrome d'IVIC,** est causé par une

mutation du locus SALL4. Ce syndrome rare associe des anomalies des membres supérieurs, une surdité, une atteinte des muscles oculomoteurs et une thrombopénie modérée (40 à 120 g/L) [7].

>>> **L'amégacaryocytose et synostose radio-cubitale** est un syndrome rare comprenant une limitation de la pronosupination, une syndactylie, une hypoplasie des hanches, des troubles auditifs et thrombopénie importante (10 à 30 g/L). Il est lié à une mutation du gène HOXA11 codant pour un facteur de transcription intervenant dans la mégacaryopoïèse [8].

3. Thrombopénies syndromiques à macroplaquettes

>>> **La thrombopénie Paris-Trousseau** associe une macrothrombopénie modérée (30 à 80 g/L) et une délétion du chromosome 11 en 11q23 [9]. Elle peut s'accompagner d'un syndrome polymalformatif: le syndrome de Jacobsen. Elle est peu symptomatique et peut se corriger avec le temps. La délétion en 11q23 affecte le facteur de transcription FLI1 impliqué dans la mégacaryopoïèse.

>>> **Le syndrome de Di George (22q11)** est relativement fréquent (1/4 000 naissances). Il associe une dysmorphie faciale, des malformations cardiaques, une hypo/aplasie thymique et des parathyroïdes responsables d'un déficit de l'immunité cellulaire et d'une hypocalcémie. Une thrombopénie modérée et asymptomatique touche 12 à 28 % des patients et est secondaire à un défaut de la glycoprotéine Ib β . La délétion survient *de novo* ou est transmise sur un mode autosomique dominant [10].

>>> **Autres macrothrombopénies syndromiques:** la pseudo-obstruction intestinale chronique [11] et la sitostérolémie [12] (association à des xanthomes tendineux et tubéreux et une anémie hémolytique corpusculaire) sont des causes exceptionnelles.

Thrombopénies isolées

1. Thrombopénie à microplaquettes

Thrombopénie liée à l'X. L'anomalie génétique est identique à celle du syndrome de Wiskott-Aldrich, mais la thrombopénie est isolée [13].

2. Thrombopénie à plaquettes de taille et de volume normaux

>>> **L'amégacaryocytose congénitale** est une maladie rare, se révélant le plus souvent dans la première année de vie, et peut évoluer vers l'aplasie médullaire. Il existe un défaut de différenciation mégacaryocytaire, malgré un taux de thrombopoïétine (TPO) plasmatique élevé, du fait de l'anomalie du gène c-MPL codant pour son récepteur [14].

>>> **La thrombopénie familiale autosomique dominante, liée au chromosome 10,** cause une thrombopénie variable avec des manifestations hémorragiques modérées. *In vitro*, on observe un blocage de la différenciation mégacaryocytaire [15].

>>> **Thrombopénie familiale et prédisposition aux leucémies par mutation du gène AML1** [16]. Cette association comporte une prédisposition aux leucémies aiguës myéloblastiques pour 1/3 des patients [17]. La sémiologie hémorragique est variable et la thrombopénie est modérée (30 à 150 g/L). Sur le plan génétique, il existe une anomalie du gène AML1 sur le chromosome 21.

>>> **Thrombopénie par mutation du gène de l'ankyrine 26** [3, 18]. Décrite en 2011, elle pourrait se révéler une cause importante de thrombopénie isolée à volume plaquettaire normal. Sa transmission est autosomique dominante. Elle associe une thrombopénie modérée à sévère (30 à 80 g/L) à un syndrome hémorragique modéré. On note une normalisation lors d'un épisode infectieux. Ceci s'explique par une augmentation de la production hépatique de TPO lors

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

de la réponse anti-infectieuse. Le taux de TPO plasmatique est spontanément élevé (en moyenne 7N, contre 3N chez les porteurs de PTI). Elle est causée par une mutation du gène de l'ANKRD26 située sur le chromosome 10 [18]. Il semble exister un surrisque d'hémo-pathie maligne qui reste à préciser.

>>> Autres thrombopénies isolées à volume plaquettaire normal. Le syndrome Québec [19] et la thrombopénie par mutation du cytochrome C [20] sont des causes exceptionnelles.

3. Thrombopénie à macroplaquettes

>>> Le syndrome MYH9 est une des formes les plus fréquentes de thrombopénies constitutionnelles. Ce groupe de macrothrombopénie avec inclusions leucocytaires (pseudo-corps de Döhle) comprend les syndromes de May-Hegglin, de Fechtner, d'Epstein, de Sebastian et le syndrome "Alport-like". Leur transmission est autosomique dominante. L'anomalie se situe au niveau du même gène, MYH9 [21], et cause un déficit de la chaîne lourde de la myosine, non musculaire, essentielle pour les fonctions contractiles et sécrétoires de la plaquette. Les pseudo-corps de Döhle peuvent passer inaperçus et justifier l'analyse par immunofluorescence de la myosine intraleucocytaire et plaquettaire.

La thrombopénie peut être isolée ou associée à une atteinte rénale (protéinurie et hématurie microscopique pouvant évoluer vers une insuffisance rénale), une surdité de perception, voire une cataracte. Les atteintes extra-hématologiques peuvent apparaître secondairement, justifiant la surveillance au long cours des patients. Les signes hémorragiques sont modérés. 44 mutations ont été décrites avec une forte corrélation génotype/phénotype [22].

>>> Syndrome de Bernard-Soulier. Il est la conséquence d'un déficit ou d'une anomalie qualitative d'un des éléments

du complexe GPIb-IX-V. Il associe une thrombopénie modérée à sévère (30 à 80 g/L) avec plaquettes géantes et un défaut d'adhésion au sous-endothélium par le biais du facteur Willebrand. Le syndrome hémorragique est grave du fait de l'anomalie à la fois fonctionnelle et quantitative des plaquettes. La cytométrie de flux est un outil diagnostique important dans cette pathologie. Les mutations homozygotes causales affectent les gènes suivants: GPIb α , GPIb β ou GP9 [23]. Le diagnostic moléculaire est important, car il existe une corrélation entre la mutation et le potentiel hémorragique.

>>> Syndrome des plaquettes grises [24,25]. Il associe une anisocytose plaquettaire et une absence de granules intracytoplasmiques. L'anomalie génétique causale, décrite en 2012, porte sur le gène de la *neurobeachin-like 2* (NBEAL2) [24].

>>> Thrombopénie macrocytaire liée à l'X avec dysérythroïose et GATA1. Le gène GATA1 (chromosome X) joue un rôle clé dans la différenciation érythromégacaryocytaire. Ses mutations sont responsables de la thrombopénie macrocytaire liée à l'X avec dysérythroïose (XLT), et peut associer un syndrome thalassémique (XLTT) [26].

>>> Autres macrothrombopénies. Le syndrome de pseudo-Willebrand plaquettaire [2] et la macrothrombopénie méditerranéenne [27] sont deux causes exceptionnelles liées à une anomalie de la GpI α .

D'autres mutations géniques ont été rapportées récemment: intégrine ITGA2B [28], β 1-tubuline [29] et actinine ACTN1 [30].

Les thrombopénies constitutionnelles sont des maladies méconnues et sous-diagnostiquées. Il s'agit d'un vaste groupe de pathologies qui a bénéficié des avancées de la génétique et de la biologie moléculaire. Afin de conduire

une démarche diagnostique adaptée, il est important de raisonner avec des critères clinico-biologiques simples. Le diagnostic étiologique permet une prise en charge et une surveillance adaptées pour les enfants et leur famille.

Bibliographie

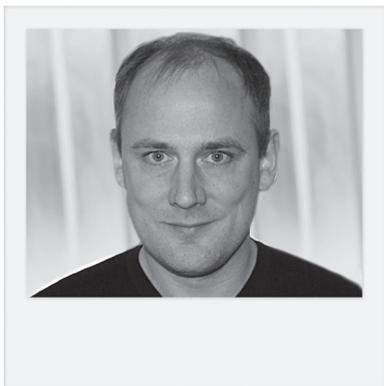
1. BIINO G, SANTIMONE I, MINELLI C *et al.* Age and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PlosOne*, 2013;8:e54289.
2. NURDEN P, NURDEN AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemost*, 2008;99:253-263.
3. BALDUINI CL, PECCI A, NORIS P. Inherited thrombocytopenias: the evolving spectrum. *Hamostaseologie*, 2012;32:259-270.
4. SABRI S, FOUADI A, BOUKOUR S *et al.* Deficiency in the Wiskott-Aldrich protein induces premature proplatelet formation and platelet production in the bone marrow compartment. *Blood*, 2006;108:134-140.
5. LEVINE C, ZALMAN L, TAMARY H *et al.* Small-platelet thrombocytopenia in a family with autosomal recessive inheritance pattern. *Pediatr Blood Cancer*, 2013;6:10.1002/pbc.24581.
6. ALBERS CA, NEWBURY-ECOB R, OUWEHAND WH *et al.* New insights into the genetic basis of TAR (thrombocytopenia-absent radii) syndrome. *Curr Opin Genet Dev*, 2013;23:316-323.
7. PARADISI I, ARIAS S. IVIC syndrome is caused by a c.2607delA mutation in the SALL4 locus. *Am J Med Genet A*, 2007;143:326-332.
8. HORVAT-SWITZER RD, THOMPSON AA. HOXA11 mutation in megakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis syndrome inhibits megakaryocytic differentiation *in vitro*. *Blood Cells Mol Dis*, 2006;37:55-63.
9. BRETON-GORIUS J, FAVIER R, GUICHARD J *et al.* A new congenital dysmegakaryopoietic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with giant platelet α -granules and chromosome 11 deletion at 11q23. *Blood*, 1995;85:1805-1814.
10. LAWRENCE S, McDONALD-MCGINN DM, ZACKAI E *et al.* Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*, 2003;143:277-278.
11. FITZPATRICK DR, STRAIN L, THOMAS AE *et al.* Neurogenic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction, patent ductus arteriosus, and thrombocytopenia segregating as an X linked recessive disorder. *J Med Genet*, 1997;34:666-669.
12. NEFF AT. Sitosterolemia's stomatocytosis and macrothrombocytopenia. *Blood*, 2012;120:4283-4284.

13. ZHU Q, ZHANG M, BLAESE RM *et al.* The Wiskott-Aldrich Syndrome and X-Linked Congenital Thrombocytopenia are caused by Mutations of the Same Gene. *Blood*, 1995;10:3797-3804.
14. GERMESHAUSEN M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost*, 2011;37:673-681.
15. DRACHMAN JG, JARVIK JP, MEHAFFEY MG. Autosomal dominant thrombocytopenia: incomplete megakaryocyte differentiation and linkage to human chromosome 10. *Blood*, 2000;96:118-125.
16. HO CY, OTTERUD B, LEGARE RD *et al.* Linkage of a familial platelet disorder with a propensity to develop myeloid malignancies to human chromosome 21q22.1-22.2. *Blood*, 1996;87:5218-5224.
17. APPELMANN I, LINDEN T, RUDAT A *et al.* Hereditary thrombocytopenia and acute myeloid leukemia: a common link due to a germline mutation in the AML1 gene. *Ann Hematol*, 2009;88:1037-1038.
18. NORIS P, PEROTTA S, SERI M *et al.* Mutations in ANKRD 26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. *Blood*, 2011;117:6673-6680.
19. DIAMANDIS M, VELJKOVIC DK, MAURER-SPUREJ E *et al.* Quebec platelet disorder: features, pathogenesis and treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008;19:109-119.
20. CRAMER BORDÉ E, OUZEGDOUH Y, LEDGERWOOD EC *et al.* Congenital thrombocytopenia and cytochrome C mutation: a matter of birth and death. *Semin Thromb Hemost*, 2011;37:664-672.
21. SERI M, PECCI A, DI BARI F *et al.* MYH9-related disease May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine*, 2003;82:203-215.
22. DE ROCCO D, ZIEGER B, PLATOKOUKI H *et al.* MYH9-related disease: five novel mutations expanding the spectrum of causative mutations and confirming genotype/phenotype correlations. *Eur J Med Genet*, 2013;56:7-12.
23. SAVOIA A, PASTORE A, DE ROCCO D *et al.* Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Haematologica*, 2011;96:417-423.
24. NURDEN AT, NURDEN P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev*, 2007;21:21-36.
25. ALBERS CA, CVEJIC A, FAVIER R *et al.* Exome sequencing identifies NBEAL2 as the causative gene for Gray Platelet Syndrome. *Nat Genet*, 2012;43:735-737.
26. MILLIKAN PD, BALAMOCHAN SM, RASKIN WH *et al.* Inherited thrombocytopenia due to GATA-1 mutations. *Semin Thromb Hemost*, 2011;37:682-689.
27. SAVOIA A, BALDUINI CL, SAVINO M *et al.* Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. *Blood*, 2001;97:1330-1335.
28. KUNISHIMA S, KASHIWAGI H, OTSU M *et al.* Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the α IIb β 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. *Blood*, 2011;117:5479-5484.
29. KUNISHIMA S, KOBAYASHI R, ITOH TJ *et al.* Mutation of the β 1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. *Blood*, 2009;113:458-461.
30. KUNISHIMA S, OKUNO Y, YOSHIDA K *et al.* ACTN1 mutations causes congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet*, 2013;92:431-438.

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

Les vaccinations dans le syndrome néphrotique et sous immunosuppression

RÉSUMÉ : La vaccination, en prévenant les infections, présente un intérêt certain pour les sujets immunodéprimés. L'objectif de cet article est de faire un état des lieux des données concernant l'efficacité (en termes d'immunogénicité) et la tolérance des vaccins viraux disponibles en France, et de synthétiser les recommandations existantes pour des patients transplantés d'organes solides et traités par immunosuppresseurs pour une maladie rénale ou systémique.



→ T. ULINSKI

Néphrologie pédiatrique,
hôpital Armand-Trousseau,
APHP et université
Pierre-et-Marie-Curie, PARIS.

Les données disponibles relatives à l'immunogénicité et la tolérance vaccinale chez les patients immunodéprimés sont peu nombreuses et très parcellaires. Toutefois, elles montrent que – dans le respect des contre-indications et des recommandations du calendrier vaccinal – les vaccins restent le plus souvent bien tolérés et immunogènes, même si le pourcentage de sujets répondeurs demeure inférieur à celui observé dans la population non immunodéprimée. Par ailleurs, des recommandations vaccinales spécifiques à cette population ont été élaborées.

Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser l'immunogénicité et la tolérance des vaccins chez les patients immunodéprimés. En attendant, une harmonisation des pratiques vaccinales chez les adultes immunodéprimés pourrait être proposée afin d'aider les praticiens à mieux vacciner cette population.

Recommandations et principes généraux

Le type d'immunodéficience et le degré d'immunosuppression déterminent

l'innocuité et l'efficacité des vaccins chez les sujets immunodéprimés. Le degré d'immunodéficience peut varier en fonction de l'affection sous-jacente. L'immunodéficience peut aussi varier au fil du temps chez de nombreux sujets, et la décision de recommander ou de se prononcer contre un vaccin particulier dépendra d'une analyse bénéfices/risques au cas par cas. Il existe un risque de maladie grave et de mortalité si des sujets immunodéprimés sont sous-immunisés, et chaque effort devra être déployé pour assurer une protection adéquate. Cependant, une utilisation inappropriée de vaccins vivants peut causer des événements indésirables graves chez certains sujets immunodéprimés en raison d'une répllication incontrôlée du virus ou de la bactérie du vaccin.

1. Vaccins inactivés

Des vaccins inactivés peuvent être administrés à des sujets immunodéprimés s'ils sont indiqués, car les antigènes contenus dans le vaccin ne peuvent pas se répliquer et le risque d'événements indésirables liés au vaccin n'augmente pas. Toutefois, l'importance et la durée de l'immunité

acquise sont souvent réduites. Pour les cas complexes, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé [1].

2. Vaccins vivants

En général, les personnes immunodéprimées ne devraient pas recevoir de vaccins vivants en raison du risque de maladie lié aux souches du vaccin. Les sujets qui sont gravement immunodéprimés ou dont l'état immunitaire est incertain ne devraient pas recevoir de vaccins vivants [1]. Chez des sujets qui ne sont pas gravement immunodéprimés, les avantages de la vaccination avec des vaccins vivants systématiquement recommandés peuvent exceptionnellement être supérieurs aux risques. Si l'on envisage de vacciner un sujet immunodéprimé avec un vaccin vivant, il faut obtenir préalablement l'accord du médecin/pédiatre en charge de la pathologie entraînant l'immunodépression [1].

3. Tests sérologiques et revaccination

La réponse immunitaire aux vaccins peut ne pas être adéquate chez des sujets immunodéprimés. Si des tests sérologiques sont disponibles et s'il existe une corrélation entre la réponse immunitaire et la protection, la mesure des titres d'anticorps après la vaccination en vue de déterminer la réaction immunitaire et d'orienter la revaccination et la prise en charge post-exposition devrait être envisagée [1]. Une simple sérologie peut être utile avant toute vaccination de patient immunodéprimé afin d'éviter des risques liés aux vaccins. La stimulation immunologique par le vaccin peut entraîner une aggravation d'une pathologie dysimmunitaire ou d'un rejet humoral ou cellulaire après greffe d'organe solide [2-5].

4. Examiner l'environnement d'immunisation de façon globale

– Vacciner les personnes en contact étroit s'il y a lieu.

– Encourager fortement la vaccination à jour, notamment la vaccination antigrippale annuelle, pour tous les travailleurs de la santé qui prodiguent des soins à des sujets immunodéprimés.

– Éviter les vaccins vivants sauf si :

- l'immunosuppression est légère et les données sont disponibles pour appuyer leur utilisation ;
- le risque d'infection naturelle est plus grand que le risque d'immunisation.

– Surveiller de près les sujets vaccinés et administrer une dose de rappel forte et de façon proactive.

– La portée et la durée de l'immunité acquise par une vaccination sont souvent réduites chez les sujets immunodéprimés.

– Vacciner tôt avant que l'immunodéficience ne commence, dans la mesure du possible.

– Retarder l'immunisation si l'immunodéficience est transitoire.

– Arrêter ou réduire l'immunosuppression dans la mesure du possible pour permettre une meilleure réponse immunitaire au vaccin.

– Examiner l'environnement d'immunisation de façon globale.

– Vacciner les personnes en contact étroit s'il y a lieu.

– Encourager fortement la vaccination à jour, notamment la vaccination antigrippale annuelle, pour tous les travailleurs de la santé qui prodiguent des soins à des sujets immunodéprimés.

– Éviter les vaccins vivants sauf si :

- l'immunosuppression est légère et les données sont disponibles pour appuyer leur utilisation ;
- la portée et la durée de l'immunité acquise par une vaccination sont souvent réduites chez les sujets immunodéprimés.

Immunodéficience acquise

Les immunodéficiences congénitales proviennent de maladies ou d'infections qui causent directement ou indirectement une immunosuppression (p. ex. trouble

hématologique malin ou tumeur solide, greffe de cellules souches hématopoïétiques, transplantation d'organe solide, infection au VIH) ou traitement immunosuppresseur à long terme (p. ex. injection de stéroïdes à long terme, chimiothérapie, radiothérapie) utilisé pour la greffe d'organe et une série de maladies infectieuses et inflammatoires chroniques (p. ex. maladies inflammatoires de l'intestin, psoriasis, lupus érythémateux disséminé).

1. Déficit acquis en complément

Les patients recevant de l'éculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals Inc.) – un inhibiteur de la voie terminale (anti-C5) du complément, utilisé contre le syndrome hémolytique et urémique atypique et l'hémoglobinurie nocturne paroxystique – doivent recevoir deux doses du vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque. Ils doivent être vaccinés, dans la mesure du possible, au moins 2 semaines avant la première dose d'éculizumab, puis tous les 5 ans s'ils continuent d'utiliser ce médicament.

2. Transplantation d'organes solides

● Avant une transplantation d'organe solide [2-5]

Avant une transplantation, un test sérologique est systématiquement effectué dans la plupart des centres de transplantation. L'idéal est d'immuniser tous les candidats pour la transplantation d'organe solide non immunisés avant la transplantation et aux premiers stades de la maladie, dans la mesure du possible, car la réponse immunitaire au vaccin peut être réduite chez les personnes souffrant d'une insuffisance d'un organe avant une greffe. De plus, les vaccins sont généralement plus immunogènes s'ils sont administrés avant la transplantation, car les médicaments immunosuppresseurs administrés après la transplantation pour empêcher et traiter le rejet de l'organe greffé peuvent faire diminuer la réponse immunitaire au vaccin.

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

Les vaccins inactivés devraient être administrés au moins 2 semaines avant la transplantation, et les vaccins vivants atténués devraient être administrés au moins 4 semaines avant la transplantation.

● **Après une transplantation d'organe solide** [2-5]

En général, les receveurs d'un organe solide reçoivent un traitement immunosuppresseur à vie. Celui-ci varie considérablement en fonction de l'organe greffé. Habituellement, le degré d'immunosuppression est plus élevé au cours des 3 à 6 premiers mois post-greffe. Cependant, un degré élevé d'immunosuppression demeure indéfiniment. En général, il faut attendre 3 à 6 mois après la transplantation avant de procéder à la revaccination lorsque les niveaux d'immunosuppression de référence sont atteints. Si des tests sérologiques sont disponibles et qu'il existe une corrélation claire entre la réponse immunitaire et la protection, la mesure des titres d'anticorps après la vaccination, afin de déterminer la réaction immunitaire et d'orienter la revaccination et la prise en charge post-exposition, devrait être envisagée.

Les receveurs de transplantation d'organe solide sont exposés à un risque de maladie grave ou de décès attribuables à la grippe. Une fois infectés, les receveurs de transplantation développent des charges virales accrues et une élimination prolongée du virus qui augmentent le potentiel de propagation de la maladie. Les receveurs de transplantation d'un organe solide sont également exposés à un risque accru de pneumococcie invasive, *Haemophilus influenzae* de type B, ainsi qu'à des complications d'infection varicelleuse [6].

Les receveurs de transplantation d'un organe solide les plus récents reçoivent une vaccination conformément aux lignes directrices sur l'immunisation

propres à chaque centre de transplantation, dans le cadre de soins de routine après la transplantation.

3. Maladies rénales

● **Syndrome néphrotique idiopathique (SNI) ou néphrose**

Le syndrome néphrotique se caractérise par une protéinurie massive qui entraîne une hypoalbuminémie et (également par fuite glomérulaire) une hypogammaglobulinémie.

Les taux de tous les IgG baissent quand la protéinurie est massive lors des poussées de la maladie par fuite glomérulaire. Néanmoins, les anticorps vaccinaux remontent une fois la rémission obtenue grâce à la mémoire immunologique.

Les vaccinations inactivées ne sont pas contre-indiquées mais augmentent le risque de rechutes.

Les patients atteints de SNI ont un risque plus important d'infection invasive à pneumocoque (pleuro/pneumopathie, péritonite, méningite).

Une vaccination par Pneumo 23 au cours de la première manifestation (sous corticoïdes à haute dose et en phase de protéinurie) a montré une bonne immunogénicité équivalente à une vaccination en rémission sans corticoïdes [7, 8]. Cette stratégie permet de faciliter l'organisation de la vaccination anti-pneumococcique, peut servir comme "booster" d'une vaccination antérieure et aide à faire monter le taux des anticorps anti-pneumococciques pendant la décroissance des corticoïdes, une phase à risque de rechute [7, 8].

En cas de nécessité de vaccination d'un patient en rémission d'un SNI, sans ou sous faible corticothérapie, une vaccination inactivée peut être encadrée par une corticothérapie de 0,2 à 0,5 mg/kg/j entre J-2 et J7.

4. Traitement immunosuppresseur oral

Ce traitement provoque surtout une incidence sur l'immunité à médiation cellulaire, bien que la production d'anticorps liée aux lymphocytes T puisse également subir des effets négatifs. Certains traitements contre des maladies inflammatoires (comme l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et l'auranofine) ne sont pas considérés comme des traitements immunosuppresseurs. La nature de la maladie sous-jacente de la personne devrait être prise en considération [9].

Voici la liste des médicaments immunosuppresseurs pour lesquels le vaccin ROR est contre-indiqué [9].

Médicament immunosuppresseur : 6-mercaptopurine, abatacept, adalimumab, alemtuzumab, globuline antithymocyte – thymoglobulin, azathioprine, basiliximab, radiothérapie actuelle ou récente, cyclophosphamide, cyclosporine, étanercept, fortes doses de corticostéroïdes systémiques (2 mg/kg/j pour un enfant, ou 20 mg/j ou plus de prednisone ou d'un médicament équivalent pour un adulte) pendant 14 jours ou plus, infliximab, léflunomide, méthotrexate, mitoxantrone. La plupart des chimiothérapies anticancer, mycophénolate mofétil, rituximab, sirolimus, tacrolimus.

● **Avant un traitement immunosuppresseur**

Pour les personnes immunocompétentes qui sont susceptibles d'être soumises à un traitement immunosuppresseur ou dont la maladie pourrait mener à une immunodéficience, les antécédents vaccinaux devraient être vérifiés. Idéalement, tous les vaccins ou toutes les doses de rappel approprié devraient être administrés avant le début du traitement immunosuppresseur de manière à obtenir une immunogénicité optimale. Même si les vaccins inactivés peuvent être administrés sans danger à tout moment avant,

pendant ou après un traitement immunosuppresseur, les vaccins inactivés doivent être administrés au moins 14 jours avant le début du traitement immunosuppresseur afin d'optimiser l'immunogénicité. Un vaccin vivant devrait être administré au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur afin de réduire le risque de maladie causée par la souche du vaccin.

● *Pendant ou après un traitement immunosuppresseur*

S'il n'est pas possible d'administrer un vaccin avant le début du traitement immunosuppresseur, une période d'au moins 3 mois devrait s'écouler entre l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs (à l'exception des corticostéroïdes généraux à fortes doses) avant l'administration de vaccins inactivés (si possible pour assurer l'immunogénicité) et l'administration de vaccins vivants (pour réduire le risque de maladie causée par la souche du vaccin). Dans le cas de fortes doses de stéroïdes systémiques, le délai entre l'arrêt des traitements et l'administration de vaccins est d'au moins 4 semaines. L'intervalle entre l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs et l'administration de vaccins peut varier selon l'intensité du traitement immunosuppresseur, la maladie sous-jacente et d'autres facteurs (p. ex. des vaccins inactivés peuvent être administrés au besoin pour la prise en charge post-exposition ou d'une éclosion).

Les vaccins vivants sont en général contre-indiqués si le traitement immunosuppresseur ne peut pas être arrêté, bien que le rapport risques/avantages puisse être en faveur de l'immunisation uniquement si de petites doses de médicaments immunosuppresseurs sont requises et s'il existe un risque élevé de maladie. L'innocuité et l'efficacité des vaccins vivants atténués administrés pendant un traitement intermittent, à faibles doses ou d'entretien ayant recours à des médicaments immunosuppres-

seurs (autres que les corticostéroïdes), ne sont pas connues. On a signalé que les médicaments immunosuppresseurs entraînent la réactivation d'une infection tuberculeuse latente et créent une prédisposition pour d'autres infections opportunistes. **Par conséquent, jusqu'à ce que de nouvelles données soient produites à ce sujet, il est préférable d'éviter d'administrer des vaccins vivants à des personnes soumises à des traitements de chimiothérapie intermittents ou à faibles doses, ou à toute autre thérapie immunosuppressive.**

Le traitement par corticostéroïdes n'est pas une contre-indication de l'administration d'un vaccin :

- lorsque les corticoïdes sont donnés pendant une courte période (< 14 jours) ;
- lorsque la dose est faible à modérée (moins de 2 mg/kg/j chez un enfant ou moins de 20 mg/j de prednisone ou d'un médicament équivalent chez un adulte/adolescent) ;
- lorsqu'il s'agit d'un traitement à long terme par un agent à action brève donné tous les 2 jours ;
- lorsqu'il s'agit d'un traitement d'entretien visant un remplacement physiologique ;
- ou lorsqu'il est administré par voie topique, par inhalation ou par injection locale (p. ex. dans une articulation).

5. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (rituximab, infliximab, adalimumab, etc.) ont de nombreuses applications dont le traitement du cancer, la prévention du rejet du greffon ainsi que le traitement de maladies auto et dysimmunes notamment rénales.

Les anticorps monoclonaux pris pendant la grossesse sont transmis au fœtus et leurs effets peuvent persister après la naissance. Par exemple, la prise du rituximab pendant la grossesse est associée à une déplétion des lymphocytes B à la fois chez la mère et le fœtus. Les nourrissons ayant été exposés au rituximab, soit

pendant la grossesse, soit pendant l'allaitement, devraient subir une numération des lymphocytes B avant la vaccination. Une consultation avec un immunologiste est conseillée [1, 9].

Le rituximab a été introduit dans le traitement des formes graves de syndrome néphrotique pour lesquelles les immunosuppresseurs oraux sont insuffisants ou toxiques. Il est aussi fréquemment utilisé contre le rejet humoral après greffe rénale. La déplétion B provoquée par le rituximab semble entraîner une perte d'efficacité du vaccin.

En général, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant un traitement aux anticorps monoclonaux (ou chez les nourrissons exposés à des anticorps monoclonaux). Certaines données montrent que l'utilisation d'anticorps monoclonaux thérapeutiques peut réactiver une infection tuberculeuse latente ainsi qu'une tuberculose active, et faire en sorte que la personne soit davantage susceptible à des infections opportunistes.

Les sujets qui suivent un traitement immunosuppresseur sont exposés à des risques plus élevés de pneumocoques invasives et de complications liées à la grippe. Par conséquent, ils devraient recevoir un vaccin contre le pneumocoque ainsi qu'une immunisation annuelle avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé.

Contacts étroits

Une immunisation systématique à jour est recommandée pour les membres d'un ménage et d'autres personnes en contact étroit avec des sujets immunodéprimés, notamment les travailleurs de la santé. Les personnes non immunisées en contact étroit avec des sujets immunodéprimés doivent être vaccinées contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, la coqueluche et la grippe selon ce qui convient à leur âge.

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

Les contacts familiaux ou les contacts étroits non immuns de personnes immunodéprimées devraient recevoir le vaccin contre l'hépatite B. De plus, les proches de candidats à la transplantation d'un organe solide et les receveurs de ce type de transplantation devraient recevoir un vaccin contre l'hépatite A si d'autres risques existent.

Les virus du vaccin ROR ne sont pas transmis aux contacts. Les personnes réceptives en contact étroit avec des personnes immunodéprimées devraient recevoir un vaccin contenant le virus de la varicelle qui convient pour leur âge et leurs facteurs de risque [6]. Si la personne recevant le vaccin développe une éruption ressemblant à celle qui survient en cas de varicelle, l'éruption devrait être traitée et le sujet vacciné devrait éviter tout contact direct avec la personne immunodéprimée pendant la durée de l'éruption. La transmission secondaire provenant de personnes présentant une éruption ressemblant à celle qui survient en cas de varicelle après une vaccination contre la varicelle est rare.

Les nourrissons qui se trouvent dans un foyer où des personnes présentent un état immunosuppresseur ou sont susceptibles de présenter un tel état, ou reçoivent des médicaments immunosuppresseurs, peuvent recevoir le vaccin contre le rota-

virus. Après l'administration du vaccin antirotavirus, une élimination des antigènes viraux dans les selles peut être décelée chez certains sujets vaccinés. Les données sur les possibilités de transmission du virus du vaccin des sujets vaccinés aux contacts familiaux n'ont pas été publiées. Toutefois, de nombreux experts pensent que la protection des contacts familiaux immunodéprimés contre le rotavirus d'origine naturelle en vaccinant les nourrissons l'emporte sur le risque théorique de transmission du virus du vaccin.

L'immunisation annuelle contre la grippe avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé est recommandée pour les personnes en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. En raison du risque théorique de transmission, les receveurs du vaccin antigrippal vivant atténué (intranasale) devraient éviter tout contact étroit avec des personnes gravement immunodéprimées (p. ex. les receveurs de greffe de moelle osseuse qui doivent être maintenus en isolement) pendant au moins 2 semaines suivant la vaccination.

Le vaccin antipoliomyélitique par voie orale ne devrait pas être administré aux contacts familiaux d'une personne immunodéprimée.

Bibliographie

1. McFARLAND E. Immunizations for the immunocompromised child. *Pediatr Ann*, 1999;28:487-496.
2. AVERY RK, MICHAELS M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant*, 2008;8:9-14.
3. BALLOUT A, GOFFIN E, YOMBI JC *et al.* Vaccinations for adult solid organ transplant recipient: current recommendations. *Transplant Proc*, 2005;37:2826-2827.
4. CAMPBELL AL, HEROLD BC. Immunization of pediatric solid-organ transplantation candidates: immunizations in transplant candidates. *Pediatr Transplant*, 2005;9:652-661.
5. DANZINGER-ISAKOV L, KUMAR D. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*, 2009;9:S258-S262.
6. SARTORI AM. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Int J Infect Dis*, 2004;8:259-270.
7. AOUN B, WANNOUS H, AZEMA C *et al.* Polysaccharide pneumococcal vaccination of nephrotic children at disease onset-long-term data. *Pediatr Nephrol*, 2011;25:1773-1774.
8. ULINSKI T, LEROY S, DUBREL M *et al.* High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol*, 2008;23:1107-1113.
9. WEBER DJ, RUTALA WA. Immunization of immunocompromised persons. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2003;23:605-634, v-vi.

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

Les gastro-entérites à éosinophiles : une maladie en recrudescence

RÉSUMÉ : Au cours de ces 10 dernières années, l'incidence des pathologies digestives à éosinophiles a augmenté. Elles correspondent à une entité clinique et histologique due à une infiltration importante par des éosinophiles d'un segment du tube digestif. Les autres causes d'augmentation des éosinophiles dans la muqueuse digestive doivent être éliminées. À côté des œsophagites à éosinophiles dont la prise en charge est de plus en plus consensuelle, les gastro-entérites à éosinophiles restent des pathologies rares dont le diagnostic et l'évolution demeurent imprécis. Elles sont responsables de symptômes variés non spécifiques, dépendant de la localisation tissulaire de l'accumulation d'éosinophiles.



→ J. LEMALE

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

Les gastro-entérites à éosinophiles (GEE) sont des pathologies déjà anciennes puisque la première description remonte à 1937 [1]. Ce sont des maladies rares touchant aussi bien l'adulte que l'enfant ; il existe à ce jour moins de 300 cas décrits dans la littérature. Les centres de références nord-américains évaluaient dans les années 1980 la maladie à un 1 cas pour 100 000 personnes. Ces pathologies, distinctes des œsophagites à éosinophiles, semblent en augmentation depuis quelques années. Il est cependant difficile de dire si cette pathologie est en recrudescence ou si elle a été sous-estimée compte tenu de l'éventail de symptômes non spécifiques qu'elle engendre.

Distribution des éosinophiles dans le tube digestif : différencier le normal du pathologique

Les éosinophiles résident normalement dans la muqueuse de toutes les parties du tube digestif, sauf dans l'œsophage. On observe un gradient de la densité des éosinophiles du tube digestif proximal

à distal. Le nombre normal d'éosinophiles dans chaque partie du tractus digestif est difficile à définir, sauf dans l'œsophage où normalement ces cellules sont absentes ; leur nombre supérieur à 15/HPF est retenu comme pathologique pour parler d'œsophagite à éosinophiles [2]. Peu d'études rapportent le nombre habituel d'éosinophile dans la muqueuse digestive car ces cellules sont rarement comptabilisées lorsque les biopsies sont considérées comme normales. Par ailleurs, l'environnement semble influencer leur nombre :

- dans l'estomac, une étude retrouve chez des enfants ayant des biopsies normales, un pic d'éosinophiles de 8/HPF dans l'antrum et de 11/HPF dans le fundus [3] ;
- dans l'intestin grêle, certains auteurs déterminent un maximum d'éosinophiles de 20/HPF alors que d'autres l'estiment à 50 [3, 4].

Ainsi, indépendamment du nombre de ces cellules, certains aspects histologiques ont plus de valeur pour définir une réelle entité pathologique. Les agrégats d'éosinophiles, des abcès cryptiques à éosinophiles, un aspect dégénératif et régénératif de l'épithélium, la

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

présence d'éosinophiles intra-épithéliaux ou d'autres signes d'inflammation minime aiguë ou chronique doivent être recherchés.

Physiopathologie

La physiopathologie précise est actuellement inconnue. Il semblerait que, chez les individus en bonne santé, les éosinophiles soient présents en petits nombres dans le tube digestif pour pouvoir en cas d'infection se multiplier et s'activer rapidement. Dans les GEE, une dysfonction immunitaire mimant une infection pourrait conduire à une réaction inflammatoire. Les lésions histologiques seraient alors causées par l'infiltration éosinophilique et la dégranulation des cellules.

Les cytokines IL3, IL5 et le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) pourraient être responsables du recrutement et de l'activation des éosinophiles [5]. L'éotaxin jouerait un rôle dans la régulation du *homing* des éosinophiles dans la *lamina propria* de l'estomac et de l'intestin grêle.

Rôle de l'allergie? Une augmentation de la prévalence des allergies a été notée chez les patients ayant une GEE. Des allergènes alimentaires pourraient déclencher une réaction inflammatoire entraînant une dégranulation des mastocytes et le recrutement des éosinophiles.

Un modèle animal de GEE a été observé avec des rats mutés pour le gène *Lyp* codant pour une GTPase de la protéine GIMAP5 impliquée dans la protection des cellules contre l'apoptose. Les souris homozygotes pour cette mutation avaient une perte de poids et une diarrhée. Une augmentation des éosinophiles et des mastocytes était retrouvée sur les biopsies de l'intestin grêle. Les cellules T *Lyp*⁻/*Lyp*⁻ sécrétaient un taux élevé d'IL4, d'IL5 et d'IL13 orientant vers un phénotype Th2 habituellement retrouvé dans les maladies atopiques.

Un taux élevé d'IgE était également retrouvé [6].

Chez l'Homme, l'efficacité de certaines thérapies (anticorps anti-IgE, régime d'éviction alimentaire) confirme l'implication probable d'un mécanisme allergique.

Aspects cliniques

Les GEE peuvent apparaître à n'importe quel âge de la vie avec une prédominance chez le garçon. Certains auteurs différencient les formes précoces du nourrisson souvent associées à des colites allergiques et les formes d'apparition plus tardives responsables d'une maladie inflammatoire digestive distincte des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) connues [7]. Une histoire personnelle d'allergie, d'eczéma, d'asthme est présente dans la majorité des cas. On observe parfois une variation des symptômes selon les saisons, notamment lors de l'exposition à certains pollens.

Les GEE sont responsables de symptômes non spécifiques. Nous considérons ici les GEE idiopathiques anciennement appelées gastro-entéropathies allergiques. En cas d'atteinte gastrique, les patients présentent fréquemment des douleurs abdominales, des vomissements et parfois des hémorragies digestives. En cas d'entérite, on observe souvent une diarrhée, une entéropathie exsudative. Klein *et al.* ont proposé une classification en

fonction de l'infiltration éosinophilique de la paroi digestive (**tableau I**) [8].

De façon associée à cette symptomatologie digestive, il existe une hyperéosinophilie périphérique dans 2/3 des cas.

Le diagnostic repose sur l'histologie après biopsies duodénales et gastriques par fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD). L'aspect endoscopique macroscopique peut être normal ou retrouver un érythème gastrique et/ou duodéal, des plis gastriques épais, une muqueuse friable parfois nodulaire et/ou parsemée de micro-ulcération. Les prélèvements doivent être réalisés en zones saines et pathologiques, avec au moins six biopsies dans chaque zone car des formes en patch sont décrites.

En cas de suspicion de GEE, il convient d'éliminer les causes responsables d'une augmentation des éosinophiles dans le sang et dans la muqueuse digestive : une parasitose, une MICI, une maladie cœliaque, une tuberculose, un lymphome, une prise médicamenteuse, une mastocytose systémique et plus rarement chez l'enfant une sclérodermie ou une vascularite (**tableau II**) [9].

Dans les formes responsables d'une symptomatologie de pseudo-obstruction intestinale, une biopsie chirurgicale profonde est parfois nécessaire. Devant l'absence de signes spécifiques, la corrél-

Localisation des éosinophiles	Distribution	Symptômes
Muqueuse	57,5 %	Nausées, vomissements Douleurs abdominales Saignement digestif, anémie Malabsorption, diarrhée, entéropathies exsudative Retard de croissance
Muscleuse	30 %	Signes d'obstruction luminale Troubles de la motricité digestive
Séreuse	12,5 %	Ascite Ballonnement Péritonite

TABLEAU I : Symptômes selon l'infiltration des éosinophiles.

lation clinico-histologique sera jugée sur la réponse au traitement.

Évolution

Peu d'éléments sont connus sur l'évolution naturelle des GEE du fait de l'absence d'études longitudinales. Comme pour les œsophagites à éosinophiles, certains patients ont une résolution complète des symptômes au cours du temps alors que d'autres ont une maladie persistante. Quand une sensibilisation à certains aliments est identifiée, le pronostic est bon après l'exclusion alimentaire. Il est cependant possible que la maladie évolue et touche d'autres segments du tube digestif. Il convient alors d'être prudent car une GEE peut être le précurseur d'autres maladies, notamment des syndromes hyperéosinophiliques.

Traitement

Les recommandations dans la prise en charge des GEE sont limitées à des cas cliniques ou des petites séries rétrospectives de patients. Si des sensibilisations à des aliments sont identifiées par des tests allergologiques, un régime d'éviction est préconisé. Celui-ci doit être élaboré avec l'aide d'une diététicienne afin d'éduquer les patients et de lutter contre des carences éventuelles secondaires. Parfois, une résolution complète des symptômes nécessite l'utilisation d'une diète élémentaire à base d'acides aminés pendant au moins 6 à 8 semaines, voire plus longtemps [10]. Les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du régime.

>>> Si aucune sensibilisation alimentaire n'est mise en évidence et/ou si un régime à base d'acides aminés a échoué, un traitement par prednisone ou méthylprednisolone plus ou moins associé à des corticoïdes en topique est souvent utilisé.

POINTS FORTS

- ➔ Les GEE sont des pathologies rares dont l'incidence augmente depuis quelques années.
- ➔ La présentation clinique varie selon la localisation tissulaire de l'infiltration éosinophilique.
- ➔ L'aspect endoscopique est non spécifique peut être normal.
- ➔ Le diagnostic histologique ne doit pas être limité à une augmentation du nombre d'éosinophiles dans la muqueuse digestive; des signes associés d'inflammation aiguë ou chronique doivent être associés.
- ➔ Un bilan allergologique est nécessaire pour tous les patients.
- ➔ L'évolution naturelle de la maladie est inconnue.
- ➔ Un régime basé sur des évictions alimentaires doit être le premier traitement proposé chez l'enfant.
- ➔ En cas de non réponse au traitement diététique, une corticothérapie systémique ± locale doit être tentée.
- ➔ En cas de rechute, l'utilisation d'immunosuppresseurs, d'antihistaminiques ou de biothérapie peut être utile.

- FOGD avec biopsies de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum multiples
- Analyse histologique et en immunohistochimie (protéines des granules des éosinophiles et des mastocytes). Recherche d'*Helicobacter pylori*
- Marqueurs sanguins, urinaires et fécaux : protéines de dégranulation des éosinophiles
- NFS
- Immunophénotypage lymphocytaire et des éosinophiles
- IgE totales et IgE spécifiques (allergènes alimentaires et respiratoires)
- Prick test et patch tests
- Intradermoréaction
- CRP, vitesse de sédimentation
- Examen parasitologique des selles
- Anticorps anti-transglutaminases, ANCA, ASCA

TABLEAU II : Bilan proposé en cas de suspicion de GEE.

>>> En cas d'allergènes environnementaux identifiés, les patients doivent être traités par des antihistaminiques et des corticoïdes intranasaux.

>>> En cas d'échec ou de dépendance aux corticoïdes, d'autres traitements ont été utilisés avec succès comme le cromoglycate de sodium oral [11], les antileucotriènes (montélukast) [12], les

antihistaminiques (Ketotifen), les anticorps humanisés anti-IL5, les anticorps anti-IgE (omalizumab) [13].

>>> Dans certains cas, des agents immunosuppresseurs tels que l'azathioprine, le méthotrexate, voire plus récemment les anti-TNF α , ont permis d'obtenir une amélioration clinique [14].

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

Conclusion

Les GEE, bien qu'ayant augmenté ces dernières années, restent des maladies rares. Les symptômes sont variés et non spécifiques, raison pour laquelle le diagnostic histologique doit être fait par un anatomopathologiste expérimenté. L'évolution naturelle est inconnue. Les régimes d'éviction alimentaire, une diète à base d'acides aminés si nécessaire doivent être tentés en premier lieu. Ce n'est qu'en cas d'échec que les corticoïdes systémiques, voire les immunosuppresseurs ou biothérapies, sont envisagés.

Bibliographie

1. KAJISER R. Zur kenntnis der allergischen affektionen des verdauungskanal vom standpunkt des chirurgen aus. *Arch Klin Chir*, 1937;188:36-64.
2. LIACOURAS CA, FURUTA GT, HIRANO I *et al*. Eosinophilic esophagitis: update consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:4-20.
3. DEBROSSE CW, CASE JW, PUTNAM PE *et al*. Quantify and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol*, 2006;9:210-218.
4. LOWICHK A, WEINBERG AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol*, 1996;9:110-114.
5. MASTERSON JC, FURUTA GT, LEE JJ. Update on clinical and immunological features of eosinophilic gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011;27:515-522.
6. COUSINS L, GRAHAM M, TOOZE R *et al*. Eosinophilic bowel disease controlled by the BB rat-derived lymphopenia/giamp5 gene. *Gastroenterology*, 2006;131:1475-1485.
7. ELAWAD MA, HILL SM, SMITH V *et al*. Eosinophilic colitis after infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004;39:S243.
8. KLEIN NC, HARGROVE RL, SLEISENGER MH *et al*. Eosinophilic gastroenteritis. *Medecine*, 1970;49:299-319.
9. FLEISCHER DM, ATKINS D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease. *Immunol Allergy Clin*, 2009;29:53-63.
10. CHEHADE M, MAGID MS, MOFIDI S *et al*. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy : intestinal pathology, clinical course and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006;42:516-521.
11. DI GIOACCHINO M, PIZZICANNELLA G, FINI N *et al*. Sodium cromoglycate in the treatment of eosinophilic gastroenteritis. *Allergy*, 1990;45:161-166.
12. NEUSTROM MR, FRIESEN C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:506.
13. FOROUGH S, FOSTER B, KIM N *et al*. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:594-601.
14. TURNER D, WOLTERS VM, RUSSELL RK *et al*. Anti-TNF, Infliximab, and Adalimumab can be effective in eosinophilic bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;56:492-497.

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

Anaphylaxie de l'enfant : un enjeu pour l'éducation thérapeutique



→ N. GUILLEMOT-LAMBERT,
A. NEMNI, C. RIDRAY,
F. SARRIO, F. AMAT,
T. GUDDIR, J. JUST

Centre de l'Asthme et des Allergies,
Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau
APHP, UPMC, PARIS.

Qu'est-ce que l'anaphylaxie ?

La définition de l'anaphylaxie a évolué au cours du temps. La définition actuellement utilisée, proposée en 2006 par Sampson, décrit l'anaphylaxie comme une "réaction allergique systémique sévère, potentiellement fatale, apparaissant de façon soudaine après un contact avec une substance allergénique" [1]. En pratique, on parle d'anaphylaxie quand sont présents deux ou plus des signes suivants, apparaissant rapidement (quelques minutes à heures) après exposition à un allergène probable : cutanéomuqueux (urticaires, angioedème) et/ou respiratoires (rhinorrhée, toux, bronchospasme) et/ou cardiovasculaires (tachycardie, troubles de l'excitabilité et/ou de la conduction, bradycardie) et/ou gastro-intestinaux (diarrhée, vomissements) et/ou en cas d'hypotension sévère après exposition à un allergène connu pour le patient [2-4].

Ces réactions sévères sont, la plupart du temps, des réactions IgE-médiées correspondant à une dégranulation massive et explosive des mastocytes, libérant ainsi des médiateurs préformés tels que l'histamine responsables des signes systémiques puis des médiateurs néosynthétisés responsables de la prolongation de la réactions. L'évolution d'un choc anaphylactique est favorable si le traitement est rapide et adapté. Il existe des formes avec rechutes liées aux chocs à évolution biphasique, justifiant l'hospitalisation systématique des patients [5, 6]. Ces réactions sont plus sévères que la réaction initiale dans 20 % des cas [7]. Le diagnostic clinique d'anaphylaxie peut être confirmé par des tests sanguins (tryptase) [8].

Étiologie et épidémiologie de l'anaphylaxie

L'anaphylaxie est principalement d'étiologie alimentaire (majoritairement liée à l'arachide et aux fruits à coque). De Silva, en 2008, montre que sur les 123 anaphylaxies décrites chez 117 enfants, l'étiologie principale était le plus souvent d'origine alimentaire (85 % des cas, 18 % arachide) puis liée aux médicaments et enfin aux piqûres d'hyménoptères [9]. Les facteurs de risques du choc anaphylactique sont **soit intrinsèques** comme la coexistence d'un asthme [2, 10-12], l'âge (fréquence accrue chez l'adolescent), les affections préexistantes comme la mastocytose [13-15], les cardiopathies, **soit extrinsèques** liés aux allergènes en cause et/ou à des cofacteurs d'aggravation comme l'exercice, les irritants (tabac, polluant), les infections, la fièvre, les voyages, un stress, une ingestion d'alcool [16-21].

La prévalence de l'anaphylaxie est estimée toutes causes confondues entre 0,05 et 2 % [22]. Le diagnostic d'anaphylaxie est probablement sous-estimé. Ainsi, seulement 1 % des consultations aux urgences pour réaction systémique allergique a reçu le diagnostic d'anaphylaxie [23, 24, 25]. L'anaphylaxie sévère IgE-médiée représente environ 1 % des consultations dans le service d'accueil des urgences. Elle affecte 1 à 3 personnes par 10 000 habitants avec un risque de létalité qui atteindrait 0,6 à 2 %, soit 1 à 3 morts d'anaphylaxie par million d'habitants [26].

En 2000, aux États-Unis, l'anaphylaxie alimentaire conduit 29 000 patients

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

aux urgences et est responsable de 125 à 140 morts par an [27]. Cette prévalence est en augmentation, notamment chez les personnes jeunes [28]. Une augmentation d'un facteur 5 de l'anaphylaxie alimentaire chez l'enfant (plus marqué encore chez les moins de 4 ans) a été mise en évidence par deux études australiennes entre 1994 et 2004 [29, 30], et d'un facteur 7 au Royaume-Uni entre 1982 et 1992 [31]. L'anaphylaxie létale est aussi en augmentation. Ainsi, elle représentait 1 % des anaphylaxies sévères en Australie en 2001 [32], 1,25 % en Suisse en 2004 [33], 1,31 % en Angleterre et en Irlande en 2005 [34] et 1,58 % en France en 2007 (Réseau Allergo-Vigilance). La progression des cas fatals a été mise en évidence au Royaume-Uni avec 48 cas d'anaphylaxies létales déclarés entre 1999 et 2006 au lieu de 12 entre 1991 et 1995 [16]. En Australie, une dizaine de mort par anaphylaxie étaient rapportés entre 1997 et 2001, le double entre 2002 et 2004 [30].

Prise en charge de l'anaphylaxie

Il faut réaliser les bons gestes, le plus rapidement possible, et contacter dans le même temps le SAMU [35]. Mieux vaut surtraiter que sous-traiter, et la rapidité du traitement influence le pronostic vital des réactions anaphylactiques. La base du traitement est l'adrénaline car son action est antagoniste des effets de l'histamine et des autres médiateurs de la réaction allergique [10]. Plus précisément, la démarche thérapeutique est la suivante :

- éviction immédiate de l'allergène déclenchant ou suspect;
- adrénaline injectable à la dose de 0,01 mg/kg par voie intramusculaire, à renouveler si besoin 5 à 15 minutes après;
- hospitalisation systématique;
- traitements associés (anti-H1, corticoïdes systémiques et, si besoin, β 2-mimétiques inhalés, O₂-thérapie, remplissage vasculaire, massage cardiaque, etc).

La voie d'administration de l'adrénaline recommandée dans l'anaphylaxie est la voie intramusculaire. En effet, l'étude de la concentration plasmatique moyenne d'adrénaline après injection lors d'une anaphylaxie, chez 17 enfants, montre que le pic plasmatique d'adrénaline par voie sous-cutanée est de 1 802 pg/mL à 34 minutes versus 2 136 pg/mL à 8 minutes par voie intramusculaire [36]. Par ailleurs, le site d'injection est également important, avec un pic plasmatique plus précoce lors d'une injection dans la cuisse que dans le deltoïde [37]. Les dispositifs auto-injectables (Anapen, Jext) doivent être favorisés en raison de leur grande simplicité d'utilisation à la dose de 0,15 mg pour les poids inférieurs à 20 kg et à 0,30 mg pour les poids supérieurs à 20 kg par voie intramusculaire [38].

Il n'y a pas de recommandations actuelles pour la prescription de plusieurs stylos d'adrénaline, mais une étude rétrospective américaine rapporte que, sur 413 familles avec un enfant allergique alimentaire (âge moyen 4,5 ans), 19 % ont nécessité des doses multiples d'adrénaline [39]. En cas de stylo périmé, l'injection doit être tout de même effectuée car, 15 mois après la date de péremption, le contenu efficace dans un stylo injection d'adrénaline est d'environ 90 % et d'environ 72 % à 40 mois [40].

Qu'est-ce que l'éducation thérapeutique ?

Selon l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et l'HAS (Haute autorité de santé), l'éducation thérapeutique (ETP) du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique [41, 42]. L'ETP est "un processus continu, intégré aux soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, information, apprentissage et d'accompagnement

psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées et les comportements de santé et de maladie du patient. Il vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, à coopérer avec les soignants, à vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie."

Place et enjeux de l'éducation thérapeutique dans l'anaphylaxie

L'ETP est fondamentale dans l'anaphylaxie.

>>> **En raison de la fréquence de l'anaphylaxie, de sa gravité et de sa constante progression** (cf. Épidémiologie).

>>> **En raison de l'état des lieux mettant en évidence un échec de la prise en charge médicale et éducative.** Alors que l'adrénaline a un excellent rapport bénéfice/risque, la *World Allergy Organization* (WAO) indique en 2008 que l'adrénaline est généralement sous-prescrite, sous-dosée et sous-utilisée [43]. La cause de cette utilisation "non optimale" de l'adrénaline a une responsabilité partagée du couple médecin/patient. Les médecins la sous-prescrivent avec des variations selon les pays [44, 45].

Les chiffres du marché européen de vente d'adrénaline sont plus de trois fois supérieurs au Royaume-Uni qu'en France, reflétant la moindre réticence des Anglo-Saxons à l'utilisation de l'adrénaline. Dans un rapport britannique sur les décès par anaphylaxie alimentaire survenus entre 1992 et 2006, Pumphrey montre que "plus de la moitié des décès sont survenus chez des patients dont les réactions antérieures avaient été si légères que le médecin n'avait pas recommandé de transporter avec soi de l'adrénaline auto-injectable" [16].

Une étude britannique s'est intéressée à l'influence de la spécialité du prescripteur sur les compétences d'utilisation du stylo auto-injecteur. Ce travail, mené entre 2004 et 2005 chez 122 enfants souffrant d'allergie alimentaire, a comparé la compétence d'utilisation de l'adrénaline par les patients lorsque celle-ci est prescrite par un allergologue, un spécialiste "non allergologue" ou un médecin généraliste [46]. La prescription par des "non allergologues" favorise l'incapacité à utiliser le stylo auto-injecteur, l'inaccessibilité du stylo auto-injecteur, une dose prescrite insuffisante et une méconnaissance des critères de décision pour pratiquer l'injection.

Du côté des patients, quatre études menées entre 1998 et 2006 ont montré que seulement 50 à 75 % des patients auxquels de l'adrénaline a été prescrite ont un stylo sur eux [46-49]. De plus, les études rapportent que seulement 30 à 40 % des patients qui transportent leur adrénaline avec eux savent s'en servir correctement [35, 46-49].

Enfin, dans une étude portant sur 13 enfants, ayant présenté une réaction anaphylactique suite à la consommation accidentelle des aliments responsables, l'évolution fatale survenue dans 46 % des cas (66 % à l'école et 16,5 % au domicile) était liée au retard d'administration de l'adrénaline (en moyenne 95 minutes après l'ingestion) [5]. Le registre des réactions anaphylactiques létales (Royaume-Uni), dans un suivi de 1992 à 1999 avec environ 20 décès par an, montre également que si l'adrénaline est utilisée dans 62 % des réactions anaphylactiques létales, l'injection avant l'arrêt cardiaque ne s'effectue que dans seulement 14 % des cas [50].

>>> En raison de l'impact positif d'un traitement rapide et adapté par le patient et son entourage en cas d'anaphylaxie. Si Sampson rapporte que le retard d'administration de l'adrénaline peut être fatal, *a contrario* l'évolution a

été favorable dans 54 % des cas avec un délai d'administration de l'adrénaline de 37 minutes après l'ingestion [5].

>>> En raison de l'importance et l'impact de l'éducation thérapeutique dans l'anaphylaxie. Kapoor rapporte que l'importance donnée au transport par le médecin lors de la consultation permet une amélioration notable du transport de l'adrénaline sur eux par les patients [51]. Son étude menée pendant 7 mois sur des enfants âgés de moins de 17 ans a évalué les compétences parentales 3 mois après une éducation thérapeutique par une équipe pluridisciplinaire (allergologue pédiatrique, infirmière clinicienne spécialisée et diététicienne) et met en évidence l'amélioration de la compétence de prise en charge de la réaction allergique (+185 %) et de la technique d'injection de l'adrénaline (+83 %).

Le livre blanc de la WAO déclare que l'éducation thérapeutique est une nécessité pour le patient. Il est indispensable d'éduquer le patient et sa famille (reconnaître les signes d'anaphylaxie, savoir quand et comment injecter l'adrénaline) et les médecins (critères de prescription de l'adrénaline, facteurs de risque de l'anaphylaxie, prise en charge et, au décours de l'hospitalisation, prescription et démonstration d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline, orientation vers un allergologue). Dans le "*anaphylaxis practice parameter*" de 2010, Liberman recommande que dans le traitement de l'anaphylaxie en ambulatoire, l'adrénaline doit être choisie en première intention et injectée rapidement à la dose appropriée dès l'apparition des signes d'anaphylaxie [52].

En pratique, l'éducation thérapeutique dans l'anaphylaxie

L'ETP de l'anaphylaxie et de l'allergie alimentaire est constituée de quatre étapes communes à toutes les ETP :

- diagnostic éducatif (première étape qui définit le niveau de connaissance de l'enfant et ses parents, le retentissement sur sa qualité de vie et les attentes du patient et de sa famille);
- élaboration du programme éducatif ayant pour objectif l'acquisition de compétences par les enfants et les familles [53];
- séances d'ETP (individuelles et/ou collectives) par une équipe pluridisciplinaire de professionnels formés [54];
- évaluation individuelle (à l'issue de chaque séance éducative, vérifie l'acquisition des compétences) répétée périodiquement dans le cadre d'un suivi éducatif [54].

Chaque ETP fait l'objet d'un compte rendu envoyé au médecin traitant. L'ETP dans l'allergie alimentaire doit tenir compte du retentissement psychosocial important dans la vie de l'enfant et de sa famille. En effet, l'alimentation – lien social et source de plaisir – devient source de danger quotidien. Il s'agira donc d'aider les patients à appliquer les régimes d'éviction de façon adaptée (en évitant les restrictions excessives et les erreurs) et à savoir réagir en cas de réactions anaphylactiques en utilisant les traitements d'urgence (adrénaline) selon les recommandations [54, 55].

En pratique, les séances d'ETP comprennent l'apprentissage de la lecture des étiquettes, la mise en situation dans la réalité de leur quotidien autour des repas (goûters d'anniversaire, cantine, restaurants) avec reconnaissance de l'aliment interdit, du symptôme allergique [41, 42], l'apprentissage de la bonne utilisation du stylo auto-injecteur d'adrénaline, l'échange avec d'autres familles présentant la même pathologie permettant de rompre l'isolement et diminuer l'anxiété. Deux articles ont détaillé les étapes et les objectifs de l'ETP avec les compétences à acquérir par les enfants et leur familles dans l'allergie alimentaire [53, 56].

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

Conclusion

La fréquence croissante et la gravité potentielle de l'anaphylaxie chez l'enfant rendent indispensable une prise en charge optimale et rigoureuse par des allergologues qualifiés. L'éducation thérapeutique a une place fondamentale permettant au patient d'acquiescer un comportement adapté autant en matière de prévention qu'en gestion de la réaction anaphylaxie. La responsabilité de l'absence d'adrénaline et/ou de retard de son injection dans les formes létales rend compte de l'enjeu majeur de l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage.

Bibliographie

- SAMPSON HA *et al.* Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:391-397.
- SIMONS FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124:625-636; quiz 637-638.
- SIMONS FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:367-377.
- SAMPSON HA *et al.* Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;115:584-591.
- SAMPSON HA, MENDELSON L, ROSEN JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*, 1992;327:380-384.
- LEE JM, GREENES DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics*, 2000;106:762-766.
- ELLIS AK, DAY JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007;98:64-69.
- SIMONS FE *et al.* Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:S2-S24.
- DE SILVA IL *et al.* Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy*, 2008;63:1071-1076.
- GREENBERGER PA, ROTSKOFF BD, LIFSCHULTZ B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007;98:252-257.
- SICHERER SH, NOONE SA, MUNOZ-FURLONG A. The impact of childhood food allergy on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001;87:461-464.
- RANCE F, DUTAU G. Asthma and food allergy: report of 163 pediatric cases. *Arch Pediatr*, 2002;9:402s-407s.
- AKIN C *et al.* Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with "idiopathic" anaphylaxis. *Blood*, 2007;110:2331-2333.
- GONZALEZ DE OLANO D *et al.* Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*, 2007;37:1547-1555.
- BROCKOW K *et al.* Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 2008;63:226-232.
- PUMPHREY RS, GOWLAND MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;119:1018-1019.
- SANCHEZ-BORGES M *et al.* Dust mite ingestion-associated, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:714-716.
- DU TOIT G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007;18:455-463.
- MULLINS RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy*, 2003;33:1033-1040.
- PUMPHREY R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004;4:285-290.
- VARSHNEY P *et al.* Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124:1351-1352.
- LIEBERMAN P *et al.* Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006;97:596-602.
- SIMONS FE, SAMPSON HA. Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:1166-1168.
- CLARK S *et al.* ICD-9-CM coding of emergency department visits for food and insect sting allergy. *Ann Epidemiol*, 2006;16:696-700.
- GAETA TJ *et al.* National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007;98:360-365.
- MONERET-VAUTRIN DA *et al.* Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*, 2005;60:443-451.
- MONERET-VAUTRIN D. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2008;48:171-178.
- LIN RY *et al.* Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990-2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008;101:387-393.
- MULLINS RJ. Paediatric food allergy trends in a community-based specialist allergy practice, 1995-2006. *Med J Aust*, 2007;186:618-621.
- POULOS LM *et al.* Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:878-884.
- MORRITT J, ASZKENASY M. The anaphylaxis problem in children: community management in a UK National Health Service District. *Public Health*, 2000;114:456-459.
- BROWN AF, MCKINNON D, CHU K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:861-866.
- HELBLING A *et al.* Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*, 2004;34:285-290.
- COLVER AF *et al.* Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatr*, 2005;94:689-695.
- RANCE F. Traitement du choc et bon usage de l'adrénaline. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2004;44:336-341.
- SIMONS FE *et al.* Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 1998;101:33-37.
- SIMONS FE, GU X, SIMONS KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:871-873.
- DIDIER AM, TÊTU CL. Adrenaline et dispositifs auto-injectables à usage unique dans le traitement du choc anaphylactique. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2004;44:597-600.
- JARVINEN KM *et al.* Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:133-138.
- SIMONS FE, GU X, SIMONS KJ. Outdated EpiPen and EpiPen Jr autoinjectors: past their prime? *J Allergy Clin Immunol*, 2000;105:1025-1030.
- HAS. Recommandations - Éducation thérapeutique du patient. Définitions, finalités et organisation. 2007.
- L'OMS-Europe, R.d., Therapeutic Patient Education - Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease. 1996.
- KALINER MA *et al.* Requirements for physician competencies in allergy: key clinical competencies appropriate for the care of patients with allergic or immunologic diseases: a position statement of the world allergy organization. *World Allergy Organ J*, 2008;1:42-46.

44. SHEIKH A *et al.* Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4):p. CD006312.
45. KEMP SF, LOGKEY RF, SIMONS FE. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*, 2008;63:1061-1070.
46. ARKWRIGHT PD, FARRAGHER AJ. Factors determining the ability of parents to effectively administer intramuscular adrenaline to food allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2006;17:227-229.
47. GOLD MS, SAINSBURY R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol*, 2000;106:171-176.
48. GOLDBERG A, CONFINO-COHEN R. Insect sting-inflicted systemic reactions: attitudes of patients with insect venom allergy regarding after-sting behavior and proper administration of epinephrine. *J Allergy Clin Immunol*, 2000;106:1184-1189.
49. HUANG SW. A survey of Epi-PEN use in patients with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 1998;102:525-526.
50. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*, 2000;30:1144-1150.
51. KAPOOR S *et al.* Influence of a multidisciplinary paediatric allergy clinic on parental knowledge and rate of subsequent allergic reactions. *Allergy*, 2004;59:185-191.
52. LIEBERMAN P *et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*, 126:477-80 e1-e42.
53. LE PABIC DS, CASTELAIN C, ANTON M *et al.* Éducation thérapeutique en allergie alimentaire. Les compétences à acquérir pour les enfants et les familles. *Revue française d'allergologie*, 2009;49:239-243.
54. NEMNI JJ. Intérêt de l'éducation thérapeutique dans l'allergie alimentaire de l'enfant. *Revue française d'allergologie*, 2010;50:226-231.
55. MURARO A *et al.* The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*, 2007;62:857-871.
56. BIDAT E, ROSSIGNOL B, FEUILLET DASSONVAL C. Éducation de l'allergie alimentaire sévère. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2007;47:112-115.

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

L'imagerie par le système EOS en orthopédie pédiatrique



→ R. VIALLE

Département hospitalo-universitaire "Maladies musculo-squelettiques et innovations thérapeutiques", DHU-MAMUTH, service de Chirurgie orthopédique et réparatrice de l'Enfant, hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

Le système EOS : des radiographies de tout le squelette en position debout

Le système EOS est le produit de la collaboration étroite de plusieurs disciplines (physique des rayonnements, biomécanique, radiologie et orthopédie de l'enfant) depuis plus de 20 ans ! Sa principale caractéristique est une réduction considérable des doses de rayons X (de 8 à 10 fois moins pour la radiologie bidimensionnelle, de 800 à 1 000 fois moins pour la radiologie tridimensionnelle) grâce à l'utilisation d'un détecteur gazeux des rayons X (prix Nobel de physique attribué à Georges Charpak en 1992).

Le système EOS permet l'étude du patient en position debout en obtenant des clichés simultanés de face et de profil, du sommet de la tête jusqu'à la plante des pieds (*fig. 1*).

Cette acquisition "radiologique" permet ensuite d'obtenir des reconstructions 3D de tous les niveaux ostéo-articulaires. Cette reconstruction est aussi précise que celle obtenue par tomodynamométrie conventionnelle [1]. De plus, l'examen est effectué en position "fonctionnelle" debout ou assise, ce qui n'est possible actuellement par aucune autre méthode classique comme le scanner ou l'IRM [2, 3].

La reconstruction 3D peut être obtenue dans des délais courts de l'ordre de 30 s pour un rachis complet. Ne faisant pas double emploi avec l'IRM, même si celle-ci évolue aussi vers la position debout, EOS permet des études de la



FIG. 1 : Exemple d'une acquisition EOS de face (A) et de profil (B) pour une jeune patiente de 16 ans porteuse d'une scoliose thoracique droite. (Avec l'aimable autorisation d'EOS Imaging).

pathologie ostéo-articulaire jusque-là jamais réalisées (en particulier du rachis et des membres inférieurs) avec un examen d'ensemble de l'individu au lieu des segments fragmentés donnés jusqu'à présent par les moyens actuels, radiographies conventionnelles ou tomodynamométrie.

Principe de réalisation des radiographies par le système EOS

Les caractéristiques de cet instrument de radiologie sont fondées sur deux détecteurs linéaires de 45 cm de large permettant de transformer les photons X en électrons. Ces détecteurs sont disposés de manière orthogonale et unis de manière rigide l'un par rapport à l'autre, balayant verticalement sur une hauteur de 175 cm, de façon à permettre la prise de vue simultanée de face et de profil de toute la hauteur du squelette en position debout, avec une faible dose d'irradiation (*fig. 2*).



FIG. 2 : Représentation de l'acquisition simultanée des deux radiographies de face et de profil dans un système EOS. (Avec l'aimable autorisation d'EOS Imaging).

Cette dose, vérifiée par dosimétrie, est de 8 à 10 fois moindre que pour une radiographie conventionnelle pour ces examens bidimensionnels. La durée du balayage est de l'ordre de 15 s pour un adulte et, bien sûr, décroît avec la taille de l'individu. L'immobilité requise pendant la durée du balayage est cependant une certaine limitation chez les tout jeunes enfants dont certains ne réalisent pas cette immobilité.

Les clichés obtenus sont numériques, non distordus (puisque le rayon est toujours perpendiculaire à l'objet). Ils peuvent

être traités numériquement pour avoir un effet d'agrandissement sur une articulation précise par exemple. Ces images sont stockées informatiquement avec facilité et peuvent être délivrées sur des films après un éventuel traitement de certaines zones en fonction de la pénétration des rayons. Cette étape évite la répétition des clichés et permet d'utiliser au maximum la même acquisition radiologique.

Des images dans toutes les dimensions

Grâce aux logiciels de reconstruction tridimensionnelle mis au point à l'école nationale supérieure des Arts et Métiers (ENSAM-ParisTech) en collaboration avec le laboratoire d'Ingénierie orthopédique de Montréal, une reconstruction 3D surfacique semi-automatique de toutes les pièces squelettiques peut être effectuée. La précision de ces reconstructions est tout à fait comparable à celles réalisées au moyen d'un scanner [4].

Par rapport au scanner, l'imagerie 3D EOS offre deux avantages considérables : – la reconstruction tridimensionnelle s'obtient à partir des seuls clichés initiaux de face et de profil avec l'avantage d'une diminution considérable des doses d'irradiation (de l'ordre de 800 à 1000 fois moins que les reconstructions 3D scanner) ; – l'examen est réalisé en position debout, ce qui permet d'apprécier la réalité de l'appareil locomoteur en position "fonctionnelle" en tenant compte des contraintes liées à la gravité. Il s'agit en effet de données fort précieuses dans l'étude des déformations des membres et du tronc qui sont très souvent modifiées et aggravées en position debout.

Quelles applications pratiques ?

La première application pratique concerne la réalisation de radiographies

bidimensionnelles "de routine" de la colonne vertébrale ou des membres inférieurs. L'acquisition EOS permet en effet, en un seul passage, d'avoir les mêmes renseignements sur tout le squelette que la radiographie conventionnelle habituellement effectuée par de multiples clichés. La réduction de la dose d'irradiation est importante (de 8 à 10 fois en moyenne) et peut encore être réduite par l'utilisation de protocoles de type "microdose" pour les clichés de surveillance, par exemple d'une déformation de la colonne vertébrale (scoliose, cyphose) ou des membres inférieurs [5].

Les reconstructions 3D de la colonne vertébrale, de la cage thoracique et des membres inférieurs peuvent être réalisées d'emblée ou secondairement à partir des clichés "natifs" préalablement stockés. Cette analyse tridimensionnelle du squelette en position fonctionnelle debout est réalisée de façon semi-automatique à partir de modèles génériques provenant de banques de données anatomiques et radiographiques. Le système EOS est, à ce titre, le seul appareil de radiographie qui permet actuellement d'étudier la situation spatiale 3D d'une articulation par rapport à l'autre et par rapport à l'ensemble du squelette debout. Il permet d'avoir une représentation de l'ensemble du squelette avec une "vue d'en haut" (vue d'avion) (*fig. 3*) qui est la seule manière actuellement d'obtenir une vision réelle du plan horizontal (axial) dans l'espace, c'est-à-dire de l'empilement des composants squelettiques depuis la plante du pied jusqu'au crâne [6].

Le système EOS donne désormais accès à la "réalité" volumétrique du squelette et à une visualisation en position de fonction du tronc et des membres.

Ces images précises, fiables tout en restant "mini-invasives", permettent de détecter et surveiller les principales anomalies orthopédiques que sont :

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

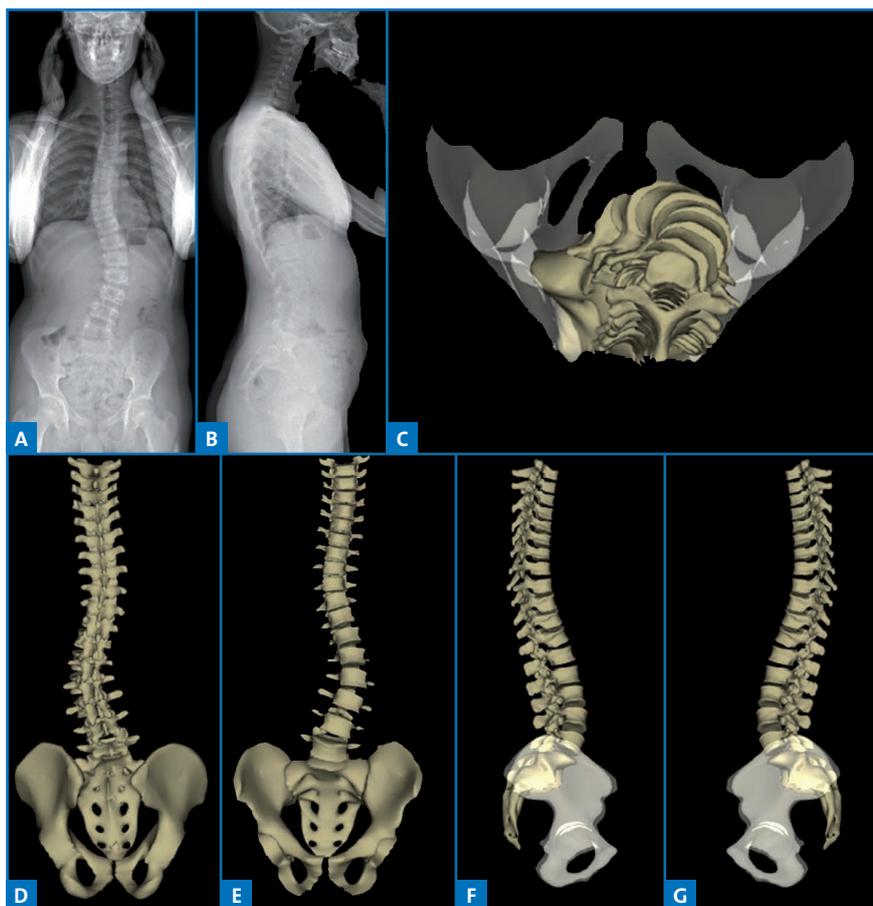


Fig. 3 : Acquisition EOS de face (A) et de profil (B) chez une jeune patiente porteuse d'une scoliose thoracique droite et lombaire gauche. Reconstitutions en vue supérieure (C), postérieure (D), antérieure (E), latérale droite (F) et latérale gauche (G). (Avec l'aimable autorisation du Dr Courvoisier, Grenoble).

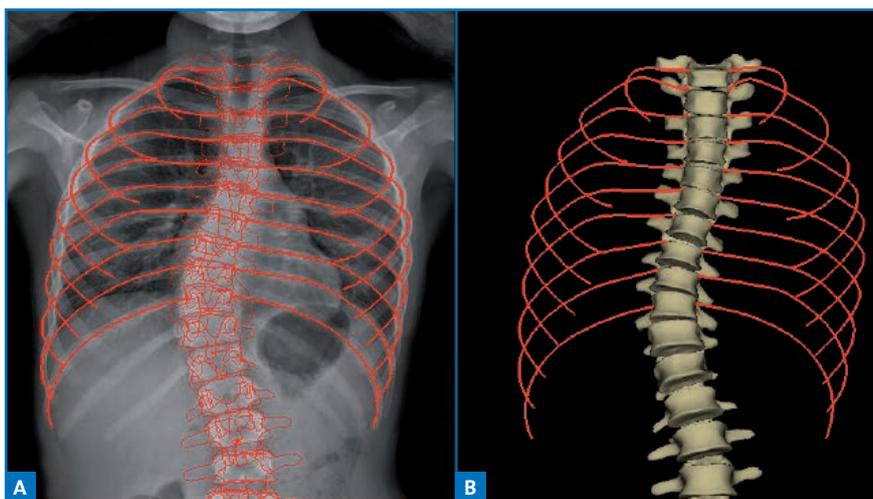


Fig. 4 : Reconstitutions semi-automatisées de la colonne vertébrale et des côtes chez une jeune patiente porteuse d'une scoliose thoracique droite. A: aspect avec superposition de l'image radiologique. B: aspect final en reconstruction 3D. (Avec l'aimable autorisation du Dr Courvoisier, Grenoble).

- les déformations rachidiennes, scolioses, cyphoses [5];
- les déformations thoraciques et leurs conséquences respiratoires [7];
- les effets favorables ou délétères des corsets orthopédiques [8];
- les déformations du bassin et des membres inférieurs [5].

Le système EOS donne également accès à la 4^e dimension de ces affections de l'appareil locomoteur, c'est-à-dire leur suivi longitudinal au cours de la croissance et durant les différentes étapes du vieillissement (dimension temporelle).

Le suivi évolutif des déformations orthopédiques est en effet réalisé de façon idéale avec le système EOS du fait de la grande qualité des images obtenues mais également de la faible irradiation, idéale lors de la répétition de nombreux clichés au fil du temps et du suivi.

Un outil de recherche, au service des cliniciens

Le système EOS est actuellement accessible en pratique clinique quotidienne. Il reste cependant un outil de pointe, appelé à des développements constants et à une intense utilisation en recherche clinique et translationnelle. Portés par le département hospitalo-universitaire "Maladies musculo-squelettiques et Innovations thérapeutiques" (DHU-MAMUTH), plusieurs projets de recherche sont actuellement menés afin d'offrir toujours plus de portées cliniques à l'analyse des images EOS. Ainsi, l'analyse du couplage entre la morphologie de la cage thoracique et la fonction respiratoire "réelle" du patient est à l'étude (fig. 4), tout comme l'analyse radiologique de la colonne vertébrale et des hanches des enfants et adolescents polyhandicapés, au moyen d'un nouveau système permettant de réaliser l'acquisition des images EOS en position assise et non plus debout.

Le système EOS est aujourd'hui un outil incontournable qui permet une analyse exhaustive du squelette avec une dose d'irradiation très réduite. Il permet de remplacer l'imagerie "morphologique" conventionnelle au plus près de la "fonction ostéo-articulaire" au moyen d'images très précises et réalisées en position fonctionnelle. Ces images, en trois dimensions, sont exploitables au travers d'une 4^e dimension, temporelle, indispensable au suivi de l'ensemble des pathologies squelettiques de l'enfant et de l'adulte.

Remerciements :

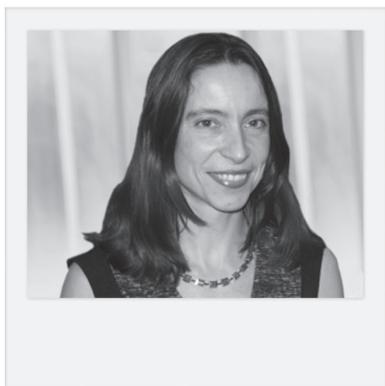
L'auteur remercie les docteurs Aurélien Courvoisier et Jean Dubousset ainsi que la société EOS Imaging pour leur aimable contribution à la rédaction et à l'illustration de cet article.

Bibliographie

1. GLASER DA, DOAN J, NEWTON PO. Comparison of 3-dimensional spinal reconstruction accuracy: biplanar radiographs with EOS versus computed tomography. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012;37:1391-1397. doi:10.1097/BRS.0b013e3182518a15
2. DUBOUSSET J, CHARPAK G, SKALLI W *et al.* EOS stereo-radiography system: whole-body simultaneous anteroposterior and lateral radiographs with very low radiation dose. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 2007;93:141-143. doi:MDOI-RCO-10-2007-93-S6-0035-1040-101019-200520011 [pii]
3. DUBOUSSET J, CHARPAK G, DORION I *et al.* A new 2D and 3D imaging approach to musculoskeletal physiology and pathology with low-dose radiation and the standing position: the EOS system. *Bull Acad Natl Med*, 2005; 189:287-297; discussion 297-300
4. HUMBERT L, DE GUISE JA, AUBERT B *et al.* 3D reconstruction of the spine from biplanar X-rays using parametric models based on transversal and longitudinal inferences. *Med Eng Phys*, 2009;31:681-687. doi:10.1016/j.medengphy.2009.01.003 S1350-4533(09)00037-X [pii]
5. DUBOUSSET J, CHARPAK G, SKALLI W *et al.* Skeletal and spinal imaging with EOS system]. *Arch Pediatr*, 2008;15:665-666. doi:10.1016/S0929-693X(08)71868-2 S0929-693X(08)71868-2 [pii]
6. COURVOISIER A, DREVELLE X, DUBOUSSET J *et al.* Transverse plane 3D analysis of mild scoliosis. *Eur Spine J*, 2013;22:2427-2432. doi:10.1007/s00586-013-2862-x
7. ILHARREBORDE B, DUBOUSSET J, SKALLI W *et al.* Spinal penetration index assessment in adolescent idiopathic scoliosis using EOS low-dose biplanar stereoradiography. *Eur Spine J*, 2013;22:2438-2444. doi:10.1007/s00586-013-2892-4
8. COURVOISIER A, DREVELLE X, VIALLE R *et al.* 3D analysis of brace treatment in idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*, 2013;22:2449-2455. doi:10.1007/s00586-013-2881-7

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

Maltraitances psychologiques



→ **M. LERAY, G. VILA**
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

La loi du 5 mars 2007 (loi n° 2007-293), réformant la protection de l'enfance, invite à détecter non seulement les signes physiques évidents de maltraitance mais également les signes plus sournois comme la maltraitance psychologique. Celle-ci constitue une atteinte à la dignité de l'enfant en tant que personne humaine et à ses besoins psychologiques fondamentaux de sécurité, d'amour, de sentiment d'appartenance et d'estime de soi.

La maltraitance psychologique est commise, de façon individuelle ou en groupe, par des individus qui exploitent la vulnérabilité de l'enfant victime à partir d'une position de supériorité et de pouvoir. Elle est intra ou extrafamiliale. Le plus souvent, il s'agit d'un parent, mais elle peut provenir aussi d'une personne qui a la charge de l'enfant (la nourrice, un professeur, une personne de l'entourage familial) ou bien de ses pairs à l'école. Les recherches effectuées n'ont pas permis d'identifier des familles-types ou des profils-types d'enfants victimes, seulement des facteurs de risque.

La maltraitance intrafamiliale

La maltraitance psychologique repose sur une attitude (paroles et actes) intentionnellement et/ou durablement hostile ou rejetante vis-à-vis d'un enfant. Elle peut prendre la forme d'abus comme de négligences. Elle résulte parfois d'une cruauté mentale ou de sadisme mais souvent d'une incapacité des adultes en charge de l'enfant d'assurer un rôle protecteur et bienveillant et de répondre à ses besoins émotionnels.

Nous regroupons les attitudes et les comportements maltraitants sous six catégories : rejeter, terroriser, isoler, exploiter/pervertir, ignorer et négliger. Les transactions maltraitantes les plus fréquentes sont des attentes irréelles et démesurées concernant le comportement de l'enfant, des qualifications erronées et/ou déplacées, des humiliations répétées en présence des autres ou encore des perceptions déformées et/ou délirantes (inversion des rôles, relations perverses, persécution, méfiance, suspicion, etc.).

Certains comportements maltraitants peuvent présenter un caractère d'évidence, mais d'autres sont ardues à repérer en l'absence de marque physique. Il ne s'agit pas d'épisodes ponctuels et de courte durée : ils s'inscrivent dans un schéma répétitif et durable. Ils atteignent en profondeur le développement et la construction identitaire de l'enfant.

Dans de nombreux cas de maltraitance parentale, l'enfant victime n'a pas conscience de la nature abusive des interactions que ses parents ont avec lui. Les troubles qu'il présente ne sont pas toujours très marqués et se retrouvent dans d'autres tableaux psychopathologiques propres à chaque âge. L'enfant se croit souvent en partie responsable ou coupable de ce qu'il vit. Malgré un stress émotionnel important, il peut tenter de camoufler la réalité de son vécu par peur de l'agresseur, adopter aussi des attitudes de soumission ou bien de fuite lorsque la situation est dévoilée.

L'état de stress post-traumatique apparaît fréquemment après une scène particulièrement terrorisante. Il comprend un syndrome de remémoration ou de reviviscence, un syndrome phobique, un

émoussement de la réactivité générale et un état d'alerte avec une hyperactivation neurovégétative, encore présents plus d'un mois après l'événement. Chez les enfants, le syndrome de répétition est le plus marqué. Il est mis en scène dans des jeux répétitifs stéréotypés dont la dimension de plaisir est absente.

La maltraitance psychologique a des répercussions multiples et diffuses dans la régulation des émotions, le fonctionnement interpersonnel, le travail et la santé. Des perturbations de la vie affective (anxiété, irritabilité, instabilité émotionnelle, dépression et troubles bipolaires), des troubles de la personnalité et une diminution de l'estime de soi se développent parfois. La maltraitance parentale provoque, dans la plupart des cas, des troubles de l'attachement avec dépendance ou inhibition affective, les enfants n'ayant pas pu construire des relations d'attachement suffisamment sécurisées.

Ces perturbations rendent la concentration plus difficile et des difficultés d'apprentissage s'ensuivent avec des résultats scolaires faibles et des redoublements. À l'adolescence et à l'âge adulte, le risque de troubles sexuels, d'alcoolisme ou de toxicomanie est accru. Ces personnes ont plus de risque d'être victimes d'agressions car elles peinent à repérer les situations dangereuses, à évaluer correctement les risques et à se défendre. À l'inverse, le manque d'empathie, la difficulté à gérer une frustration ou à modérer leur colère peuvent les prédisposer à être elles-mêmes violentes. Certaines victimes traversent toute une gamme de comportements déviants, allant de la simple désobéissance à la criminalité. Des troubles somatiques sont également repérés : retards de développement statur pondéraux, insomnies, céphalées, douleurs abdominales, nausées, troubles alimentaires.

Ces conséquences psychopathologiques justifient un travail d'évaluation

d'autant plus rigoureux qu'il est difficile, en particulier lors de l'absence de traces physiques. Les observations des interactions parents-enfants doivent être croisées avec les symptômes de l'enfant et avec les facteurs de risque environnementaux. Il est important d'évaluer la qualité de la relation parents-enfants, d'explorer les représentations véhiculées ainsi que l'histoire de la famille en termes de genèse des liens, d'émergence des conflits et de parcours de vie. L'appréciation de la sévérité repose principalement sur une combinaison graduée d'intentionnalité et de nuisibilité des attitudes maltraitantes ou coercitives.

L'évaluation, quantitative et qualitative, amène à choisir le type d'interventions à mettre en œuvre. Une psychothérapie de la relation parents-enfant est généralement appropriée, y compris quand elle est accompagnée d'une information préoccupante adressée à la CRIP. On peut y associer des interventions sociales et éducatives. Quoi qu'il en soit, l'intervention gagnera à être pensée dans une vision systémique qui englobe l'enfant victime, sa famille et l'auteur de la maltraitance.

Les violences extrafamiliales : la maltraitance par les pairs (school bullying)

Certains enfants sont victimes de maltraitance psychologique de la part de leurs pairs, en particulier à l'école ou dans ses alentours. S'il n'existe pas de profil-type du bouc émissaire, certains facteurs de risque liés à la personne ou au contexte sont repérés, notamment le fait d'avoir une particularité qui le distingue des autres, d'être plus sensible, réservé et nerveux. Il est généralement choisi parce qu'il peut être facilement isolé.

L'enfant harceleur est plutôt fort physiquement et facilement enclin à la violence. Il utilise des tactiques de critiques

permanentes, d'intimidation, de racket, d'isolement et d'exclusion, des taquineries, voire l'utilisation de technologies modernes (portables, Internet...), etc. Elles sont souvent accompagnées de violence physique. L'enfant harceleur confond respect et peur et s'adonne à l'intimidation comme moyen d'exercer le pouvoir. Ses compétences sociales et de communication sont limitées.

Des signaux visibles chez un élève doivent alerter sur une possible victimisation : matériel perdu ou détérioré, irritabilité, troubles du sommeil, refus d'aller à l'école, repli sur soi, etc. Les troubles les plus fréquemment observés chez les victimes sont des phobies scolaires, des dépressions, des troubles alimentaires, des scarifications, des troubles du comportement et des passages à l'acte.

Il faut savoir déceler le harcèlement le plus tôt possible pour en diminuer la durée. Le professionnel doit, avec tact, aider l'enfant à briser le silence. Il pourra l'éclairer sur les rouages de ce qu'il subit, l'aider à trouver en lui-même ses propres mécanismes de défense, puis à repérer quelle(s) personne(s) pourrai(en)t l'aider et, seulement si nécessaire, l'orienter pour un suivi psychothérapeutique.

Il sera utile qu'il donne à l'agresseur l'occasion de réfléchir aux comportements inadéquats et qu'il l'aide à en trouver d'autres plus acceptables socialement. D'autant plus que l'enfant persécuteur rencontre probablement des difficultés dans d'autres secteurs de sa vie. Si nécessaire, l'intervention de la justice pourra être l'occasion d'attirer sur lui l'attention des professionnels qui seront en mesure de l'aider.

Qu'elle soit intra ou extrafamiliale, la maltraitance psychologique d'un enfant risque de perturber son développement. Sa prise en charge nécessite une approche systémique de la situation : la seule prise en compte de l'enfant victime ou des auteurs ne saurait être efficace.

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

Pour en savoir plus

- FRIED SE, FRIED P. Bullies and victims: helping your child through the schoolyard battlefield. New York, Evans and Co, 1996, 224 pages.
- GLASER D. How to deal with emotional abuse and neglect – Further development of a conceptual framework (FRAMEA). *Child Abuse and Neglect*, 2011;35:866-875.
- HAESEVOETS YH. Traumatismes de l'enfance et de l'adolescence : un autre regard sur la souffrance psychique, Bruxelles, De Boeck, 2008, 384 pages.
- HART SN, BRASSARD R. A major threat to children's mental health. *American Psychologist*, 1987;42:160-165.
- LERAY M, VILA G. In ADAMSBAUM C, REY-SALMON, C. Maltraitance chez l'enfant. Lavoisier. Médecine Sciences Publications. Paris, 2013.
- MULLER RT, THORNBACK K, BEDI R. Attachment as a mediator between childhood maltreatment and adult symptomatology. *J Fam Viol*, 2012;27:243-255.
- PEPLER D. Presentation at McGill Symposium on bullying, sponsored by child and adolescent clinic of Allan memorial Institute of Royal Victoria Hospital and McGill Department of Psychiatry, Montréal, 2002.
- World Health Organisation, CIM10/ICD10 Classification internationale des maladies, 10^e révision. Troubles mentaux et troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. OMS (Genève), Traduction de l'anglais coordonnée par Pull CB. Paris, Masson, 1993 : 336 pages.

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

Coqueluche : vaccination de la femme enceinte pour protéger le nouveau-né



→ E. GRIMPREL

Service de Pédiatrie générale,
hôpital Armand-Trousseau, PARIS.
Université Pierre-et-Marie-Curie
Paris VI, PARIS.

Groupe de Pathologie infectieuse
pédiatrique de la Société Française
de Pédiatrie.

L'idée de vacciner les femmes enceintes pour protéger les nouveau-nés est ancienne. Le principe repose sur le transfert par voie transplacentaire d'une immunité acquise (ou renforcée) par la mère pendant la grossesse vers son fœtus. Ce transfert d'une immunité passive a pour but de protéger le nourrisson pendant les premiers mois de vie – période où il est particulièrement vulnérable et en attendant qu'il ait pu développer une immunité de façon active – *via* la vaccination. Seule l'immunité humorale reposant sur les anticorps sériques est susceptible d'être ainsi transférée pendant les dernières semaines de grossesse, période où le transfert d'anticorps maternels est le plus important. Ce concept s'applique donc aux maladies pour lesquelles existent à la fois un vaccin et une corrélation entre un taux d'anticorps circulants et une protection clinique.

La première application de ce concept a naturellement concerné le tétanos, maladie pour laquelle les anticorps antitétaniques, c'est-à-dire dirigés contre la toxine tétanique, sont protecteurs lorsqu'ils dépassent un certain seuil dans le sérum des patients (0,01 UI/mL). Le tétanos néonatal était responsable, jusque dans les années 90, de plus de 500 000 décès de nourrissons pendant les 3 premières semaines de vie dans les pays en voie de développement [1]. L'explication reposait sur l'insuffisance de vaccination des jeunes femmes adultes en âge de procréer et sur les coutumes locales qui exposaient les nouveau-nés dès leur naissance à des matériaux telluriques. La vaccination des femmes enceintes contre le tétanos

a permis de faire passer, dans certaines régions, l'incidence du tétanos néonatal de 78 pour 1 000 enfants nés à 0 [1].

Le concept de vaccination de la femme enceinte pour protéger le jeune nourrisson a connu un regain d'intérêt en France comme dans les autres pays industrialisés à propos de la grippe. Actuellement, pour protéger le jeune nourrisson de la grippe, les recommandations sont de vacciner l'entourage de ces jeunes enfants à risque et, depuis février 2012, le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination des futures mamans pendant leur grossesse [2]. La vaccination des futures mamans permet de les protéger et de protéger le nouveau-né puis le nourrisson pendant les premiers mois de vie de façon directe, par le biais des anticorps maternels transmis, et indirecte en réduisant le risque de grippe maternelle (stratégie du cocooning).

Ce concept de vaccination maternelle *pre-partum* pourrait s'appliquer également à la coqueluche. La vaccination coqueluche n'a pas permis de contrôler de façon suffisante la maladie dans les pays industrialisés. Cela est dû essentiellement à une protection insuffisante en durée des vaccins coquelucheux (probablement pas supérieure à 5 ans) qui nécessiterait une stratégie de rappels itératifs. Or, la politique de vaccination coqueluche a pour unique objectif aujourd'hui la protection du jeune nourrisson susceptible de faire des formes graves voire mortelles de la coqueluche.

Les différentes recommandations depuis les 30 dernières années en France ont été successivement de débiter plus pré-

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

cocement la vaccination du nourrisson à 2 mois, de proposer ensuite des rappels chez l'adolescent puis chez l'adulte jeune (cocooning). Ces stratégies ont probablement eu une efficacité relative dans notre pays mais insuffisante pour contrôler aujourd'hui, de façon satisfaisante, la circulation de la bactérie, la morbidité coquelucheuse et la mortalité chez le jeune nourrisson.

Ainsi, l'idée de vacciner les jeunes femmes enceintes contre la coqueluche a été récemment proposée comme un appoint aux stratégies déjà mises en place. Pour cela, des études préliminaires ont été effectuées démontrant, comme pour la grippe, le passage important des anticorps coquelucheux *in utero* en fin de grossesse [3] de même que la protection des adultes par une injection de rappel [4].

Différents systèmes de pharmacovigilance établis dans le monde à ce jour n'indiquent pas de toxicité éventuelle du vaccin combiné coquelucheux dTcaP administré par inadvertance pendant la grossesse [5-6]. Il reste cependant à démontrer l'efficacité de cette mesure. Cela sera fait, puisqu'au Royaume-Uni la vaccination universelle des femmes enceintes a été mise en place en 2013. L'impact de cette stratégie devrait pouvoir être évalué rapidement, d'ici 1 ou 2 ans, et guidera peut-être d'autres pays pour adapter leurs stratégies vaccinales.

Bibliographie

1. ROBERT MH, VANDELAER JH, GASSE F. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet*, 2007;370:1947-1959.
2. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 13 juillet 2011 relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale contre la grippe

2011-2012. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20110713_actuastrategievaccingrippe.pdf

3. ERGAN TE, SONMEZ C, VURAL M *et al.* Seroprevalence of pertussis antibodies in maternal and cord blood of preterm and term infants. *Vaccine*, 2013;31:4172-4176.
4. WARD JL, CHERRY JD, CHANG SJ *et al.* Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescent and adults. *N Engl J Med*, 2005;353:1555-1563.
5. ZHETEVAYA YA, MORO PL, TEPPER NK *et al.* Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;207:59.e1-e7.
6. SHAKIB JH, KORGENSKI K, SHENG X *et al.* Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *J Pediatr*, 2013;163:1422-6.e1-e4.

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

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont-elles indispensables dans la prise en charge de l'asthme de l'enfant ?



→ N. BEYDON

Service de Physiologie-Explorations fonctionnelles respiratoires et du Sommeil, Hôpital Armand-Trousseau La Roche-Guyon, PARIS.

Nous excluons du présent exposé le nourrisson dont l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) est possible mais pas de pratique routinière. Nous verrons successivement les index utiles et accessibles en routine chez l'enfant asthmatique, puis la place de l'EFR lors des différentes étapes de la prise en charge d'un enfant asthmatique.

Quelles EFR ?

On regroupe les différents types d'exploration respiratoire en fonction des indices mesurés.

>>> La spirométrie lente mesure les volumes pulmonaires : intérêt dans l'asthme pour suivre la croissance pulmonaire et appréciation du rapport des volumes entre eux (VEMS/CVL, VR/CPT).

– Indices mesurés : capacité pulmonaire totale (CPT), capacité vitale (CV), capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), volume résiduel (VR), volumes de réserve inspiratoire et expiratoire (VRI et VRE), rapports CRF/CPT et VR/CPT.

– Âge minimal : à tout âge pour la CRF, dès que la coopération est suffisante (6/7 ans) pour les autres volumes.

– Anomalies typiques dans l'asthme : distension pulmonaire = **augmentation de la CRF** par obstruction bronchique avec, le plus souvent, **augmentation du volume résiduel** et du VR/CPT.

>>> La spirométrie forcée mesure le calibre bronchique des voies aériennes centrales (proximales) et distales : intérêt dans l'asthme pour apprécier le degré d'obstruction basale et les modifications entre mesure de base et mesure après intervention (bronchodilatation, bronchoconstriction).

– Indices mesurés : capacité vitale forcée (CVF), volume expiré maximal en 1 s (VEMS), débit expiratoire de pointe (DEP), débits instantanés à bas volumes pulmonaires ($DE_{25\%-75\%}$...).

– Âge minimal : à tout âge en théorie, échecs plus fréquents chez le jeune enfant de 2 à 6 ans (dit d'âge préscolaire).

– Anomalies typiques dans l'asthme : **diminution du VEMS/CVF = syndrome obstructif**. **Attention** : le VEMS peut rester dans les limites de la normale en pédiatrie même en cas d'obstruction centrale ! **Aspect concave de la courbe expiratoire dans sa partie distale = obstruction bronchique distale**. **Augmentation significative des valeurs après bronchodilatateur = réversibilité**.

>>> La résistance respiratoire, ou des voies aériennes, à l'écoulement de l'air dépend du calibre bronchique : intérêt dans l'asthme pour détecter une augmentation en cas d'obstruction bronchique et une diminution lors de la bronchodilatation.

– Indices mesurés : résistance du système respiratoire (Rrs) avec différentes techniques (l'interruption du débit [Rint]), les oscillations forcées (ROF)

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

et résistances de voies aériennes (Raw) spécifiques (sRaw).

– Âge minimal: à tout âge pour Rint, ROF et sRaw, avec pour sRaw des échecs avant 5 ans. Raw se mesure à partir de 6-8 ans.

– Anomalies typiques dans l'asthme: **augmentation des résistances = syndrome obstructif central, diminution significative après bronchodilatateur = réversibilité.**

>>> Les perturbations cellulaires et moléculaires bronchiques.

– Indices utiles mesurés: la fraction expirée du NO (FeNO) est la seule mesure réalisable en pratique courante, les autres indices d'inflammation (type cellulaire, molécules volatiles ou non) sur exsudat bronchique ou biopsie sont réservés à la recherche.

– Anomalies typiques dans l'asthme: **augmentation du NO expiré (bronchique) = inflammation respiratoire à éosinophiles (allergique).**

Étape diagnostique

>>> Le diagnostic d'asthme est le plus souvent clinique dans sa présentation typique [1]. L'EFR n'est pas indispensable au diagnostic dans cette situation.

>>> Parfois le diagnostic clinique n'est pas évident, mais il existe un faisceau d'arguments (atopie personnelle, asthme familial...) qui font suspecter un asthme. On citera les sifflements viro-induits du jeune enfant d'âge préscolaire, la toux chronique, les pneumopathies récurrentes sur différents territoires ou sur le même (typiquement le lobe moyen) après élimination d'un corps étranger, de symptômes respiratoires ne survenant qu'à l'effort, en particulier d'endurance... L'EFR peut aider à confirmer ou éliminer le diagnostic d'asthme.

>>> L'EFR apporte un élément diagnostique essentiel lorsqu'elle met en évidence:

– typiquement, un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF bas, résistance élevée, distension pulmonaire) réversible (augmentation du VEMS [+12 %], diminution de la résistance [-35-40 %], disparition de la distension pulmonaire) après administration d'un bronchodilatateur d'action rapide;

– de façon tout aussi spécifique et fréquente chez l'enfant, une réversibilité après bronchodilatateur, alors même que les mesures de base sont dans les limites de la normale (réactivité exagérée au bronchodilatateur);

– devant une forte suspicion clinique d'asthme et si la fonction respiratoire de base est dans les limites de la normale, une hyperréactivité bronchique (HRB) (déclenchement de symptômes d'asthme, chute du VEMS [-10, -15 ou -20 % selon le test réalisé: effort, métacholine...], augmentation de la résistance [+40 %], chute de la saturation en oxygène [-5 %]) est un argument en faveur (mais non formellement), d'un asthme. Il est à noter qu'*a contrario* l'absence d'HRB est un argument fort contre le diagnostic d'asthme.

>>> L'EFR n'apporte pas d'élément diagnostique spécifique lorsque l'asthme est cliniquement typique et que la fonction est dans les limites de la normale, tant sur la mesure de base (absence d'obstruction) qu'après administration d'un bronchodilatateur (pas de réversibilité). Ce cas de figure fréquent ne récuse en rien le diagnostic, l'asthme étant une maladie par essence fluctuante. Il n'est pas nécessaire, dans ces situations où le diagnostic clinique est certain, de rechercher une HRB (qui sera présente). L'HRB ne doit être recherchée qu'en cas de doute diagnostique avec forte présomption clinique. À ce stade, l'EFR a cependant un intérêt pour évaluer le niveau de déficit fonctionnel et le contrôle de l'asthme (cf. *infra*).

Étape thérapeutique

Aide de l'EFR lors de la décision thérapeutique initiale. Les recommandations

internationales [1] donnent des critères de contrôle de l'asthme qui sont cliniques pour quatre d'entre eux et fonctionnels pour le cinquième. Il est recommandé d'administrer le traitement de fond le plus faible (palier 2) aux patients ayant un asthme permanent, contrôlé sur les cinq critères, et de débiter avec un traitement un peu plus fort (palier 3) en cas de contrôle partiel ou de non contrôle de la maladie au moment de la mise en route du traitement. Le résultat de la fonction pulmonaire étant un des critères de contrôle, l'EFR est nécessaire à cette étape de façon à déterminer le niveau de pression thérapeutique initial.

Il est à noter que le critère de fonction respiratoire est un VEMS (ou un débit expiratoire de pointe [DEP]) > 80 % pour GINA [1] et un VEMS ou un VEMS/CVF > 80 % pour les recommandations nord-américaines [2]. Si l'enfant n'est pas capable d'effectuer correctement une spirométrie forcée ou un DEP (fréquent < 5 ans), le contrôle de l'asthme ne peut être jugé que sur les quatre critères cliniques car ces recommandations ne reconnaissent pas la mesure de la résistance comme valide. Ceci rend la notion d'indispensabilité de l'EFR relative aux yeux du pédiatre.

Étape du suivi

Aide de l'EFR lors du suivi de l'enfant asthmatique. De même que pour l'instauration du traitement, le suivi du traitement s'effectue sur celui du contrôle de la maladie asthmatique. Le contrôle est toujours évalué selon les cinq critères semblables dont le VEMS (ou le DEP). Lorsque l'enfant est contrôlé depuis au moins 3 mois, une décroissance thérapeutique peut être envisagée en fonction de la saison; lorsque l'enfant n'est pas contrôlé sous traitement de fond, après analyse des différentes causes possibles à l'échec thérapeutique (environnement, mauvaise prise du traitement...), une augmentation du traitement peut

être envisagée. L'EFR participe au suivi et à l'ajustement thérapeutique dans l'asthme de l'enfant.

Mêmes réserves qu'au chapitre précédent concernant les jeunes enfants incapables d'effectuer une expiration forcée.

Après arrêt du traitement de fond, il est recommandé d'évaluer le contrôle de l'asthme dans un délai moyen de 3 mois. Là encore, le résultat de l'EFR est un des critères du succès de l'arrêt thérapeutique lorsqu'il montre l'absence de dégradation fonctionnelle respiratoire.

Cas particuliers

>>> **Enfants avec une fonction respiratoire anormale** (obstruction bronchique de base) qui ne se normalise pas après mise en route ou augmentation du traitement.

L'obstruction est-elle réversible après bronchodilatateur d'action rapide ?

– **Oui**, l'enfant garde une obstruction bronchique et une réactivité exagérées au bronchodilatateur. Si, par ailleurs, son asthme est contrôlé sur les quatre critères cliniques, l'enfant se situe alors dans la catégorie "asthme partiellement contrôlé" (un seul critère de non contrôle = la fonction respiratoire). Les recommandations étant d'obtenir un contrôle total de la maladie, il faudrait augmenter le traitement au risque d'éventuels effets secondaires, alors qu'aucun bénéfice clinique n'est attendu (le contrôle clinique est déjà obtenu) et que le bénéfice fonctionnel est hypothétique (la fonction respiratoire intercritique est le plus souvent stable tout au long de la vie) [3].

– **Non**, l'enfant a un trouble ventilatoire obstructif non réversible. Se méfier d'un diagnostic différentiel et reprendre l'étape diagnostique. S'il n'existe pas de diagnostic alternatif, faire un test aux corticoïdes *per os* (1,5 à 2 mg/kg⁻¹ 8 jours).

• **Le test est positif**, la fonction respiratoire se normalise, s'assurer que le traitement de fond habituel est bien

pris et qu'il n'existe pas de nuisance environnementale évidente (allergène, tabagisme...) avant d'augmenter le traitement de fond.

• **Le test est négatif**, la fonction respiratoire ne s'améliore pas, il peut s'agir d'une obstruction fixée (remodelage) pour laquelle il est probable qu'une escalade thérapeutique aura peu de succès et des effets secondaires. Prendre un avis spécialisé.

Dans ce cadre-là, la mesure éventuellement renouvelée de la FeNO peut aider [4]:

– FeNO élevée en faveur d'une allergie respiratoire et donc d'un asthme si les symptômes cliniques sont compatibles ;
– FeNO non augmentée en faveur d'un asthme non allergique (moins corticostensible) ou d'un diagnostic différentiel (dysplasie bronchopulmonaire, dyskinésie ciliaire, mucoviscidose, etc.);

– suivi de la FeNO, normalement corticostensible: la FeNO diminue de façon dose-dépendante avec le traitement corticoïde inhalé ou *per os*. En cas de remontée, on suspecte une mauvaise prise du traitement, une exposition allergénique.

>>> **Jeunes enfants (préscolaires).**

Comme nous l'avons vu, les recommandations non françaises se basent sur les mesures de spirométrie forcée (VEMS, DEP, VEMS/CVF), soit chez des enfants de plus de 5 ans en routine. Pour les enfants plus jeunes, le contrôle de l'asthme est évalué uniquement sur les critères cliniques. Dans ces conditions, il est difficile de soutenir en pédiatrie que l'EFR est indispensable dans la prise en charge de l'asthme. La mesure de la résistance respiratoire, à laquelle on peut reprocher d'avoir une plus grande variabilité interindividuelle que la spirométrie forcée, est une mesure facile à réaliser dès l'âge de 3 ans. Cette mesure fait partie des recommandations françaises du Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie [5], et nous espérons que cette mesure fera un jour partie des recommandations internationales.

Conclusion

EFR est un apport fondamental dans la prise en charge de l'enfant asthmatique dans la mesure où elle participe toujours à l'évaluation du besoin thérapeutique initial et à son évolution dans le temps, et parfois à l'étape diagnostique. L'objectif du traitement est de maintenir une fonction respiratoire normale ou presque et de vérifier l'absence de détérioration après diminution ou arrêt du traitement.

Nous avons cependant souligné qu'il est des cas où la fonction respiratoire reste altérée malgré les traitements, et le contrôle de l'environnement ainsi qu'un avis spécialisé sont alors nécessaires car il est difficile de déterminer la bonne attitude thérapeutique. Enfin, le cas de la fonction respiratoire du jeune enfant n'est pas encore pris en compte dans les recommandations internationales.

Bibliographie

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Updated 2013. <http://www.ginasthma.com>.
2. National Heart, Lung and Blood Institute National Institutes of Health. National Asthma Education Program Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Updated 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
3. SEARS MR, GREENE JM, WILLAN AR *et al.* A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *N Engl J Med*, 2003;349:1414-1422.
4. DWEIK RA, BOGGS PB, ERZURUM SC *et al.* American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011;184:602-615.
5. BEYDON N, DE BLIC J, BOUCOT I *et al.* Place des EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez l'enfant de plus de 3 ans. Groupe de Recherche sur les Avancées en Pneumo-Pédiatrie. *Rev Mal Respir*, 2003;20:638-643.

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

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Place de la thérapie comportementale et cognitive dans le traitement des migraines chroniques chez l'enfant

POWERS SW, KASHIKAR-ZUCK SM, ALLEN JR *et al.* Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;310:2622-2630.

La prévalence des migraines en pédiatrie est de 1,75 %. Elles altèrent la qualité de vie et sont souvent responsables d'un absentéisme scolaire. On parle de chronicité quand une personne présente des céphalées pendant au moins 15 jours/mois avec une intensité sévère à modérée, un caractère pulsatile, des nausées et/ou une phono-photophobie. Dans les centres de références pédiatriques, 69 % des enfants consultant pour céphalées ont des migraines chroniques. Il n'existe à ce jour aucune recommandation spécifique concernant leur prise en charge. L'amitriptyline, antidépresseur tricyclique, est utilisé avec succès comme traitement prophylactique. En parallèle, plusieurs travaux ont démontré l'efficacité des thérapies comportementales et cognitives (TCC) dans le traitement des douleurs chroniques de l'enfant.

Ce travail a pour but de comparer l'efficacité d'une TCC ou une simple éducation sur la maladie en association à un traitement par amitriptyline.

Cet essai randomisé, conduit entre 2006 et 2012, a inclus des enfants de 10 à 17 ans présentant des migraines chroniques. Tous les participants ont rempli de façon prospective une fiche d'évaluation médicale et psychologique et tenu un calendrier dans les 28 jours précédant l'étude. Les enfants étaient randomisés, en aveugle, pour recevoir en plus de l'amitriptyline soit une TCC (gestion de la douleur, relaxation), soit une intervention d'éducation générale sur les céphalées. Tous les participants étaient suivis pendant 12 mois avec une prise en charge par un thérapeute 1 heure par semaine pendant 8 semaines puis 1 heure à la semaine 12, 16 et à 3, 6 et 9 mois. L'amitriptyline était augmenté de 0,25 mg/kg à la semaine 0, 2, 4 et 6 pour une dose cible de 1 mg/kg en maintenance. Le score PedMIDAS évaluait les conséquences des migraines sur la vie scolaire et familiale (nombre de jours d'absence, réduction des activités en famille ou sportives). Les scores s'étendaient de 0 à 10 (faible), 31 à 50 (modéré) à > 50 points (sévère).

Sur les 135 enfants répondant aux critères d'inclusion, 64 ont été randomisés dans le groupe TCC et 71 dans le groupe éducation. Les participants étaient majoritairement des filles (79 %) et présentaient en moyenne des céphalées 21 jours sur 28. Le score PedMIDAS était en moyenne de 68 points. L'essai a été complété par 92 % des enfants. L'amitriptyline était responsable d'effets indésirables sévères chez 23 enfants au cours des 20 premières semaines de suivi, 6 enfants ont arrêté

le traitement. En comparant avant et après 20 semaines de prise en charge, la TCC entraînait une diminution du nombre de jour de céphalées par mois de 11,5 contre 6,8 jours dans l'autre groupe ($p = 0,002$). Le score PedMIDAS diminuait en moyenne de 52,7 points et de 38,6 points respectivement dans le groupe TCC et le groupe éducation. 66 % des patients du groupe TCC avaient une réduction de plus de 50 % de leur céphalées contre 36 % dans le groupe éducation ($p < 0,001$). Le score PedMIDAS diminuait de plus de 20 points chez 75 % des enfants du groupe TCC contre 56 % dans l'autre groupe. Cette tendance se confirmait au suivi de 12 mois où 86 % des patients du groupe TCC avaient une réduction de plus de 50 % de leurs céphalées *versus* 50 % dans l'autre groupe.

Il s'agit du premier essai randomisé testant les effets d'une intervention psychologique dans le traitement des migraines chroniques avec un suivi prolongé. Les deux types de prise en charge amélioraient les céphalées mais la TCC avait une efficacité supérieure par rapport à une éducation générale de la maladie. On peut regretter l'absence de groupe sans traitement par amitriptyline. Il serait donc intéressant dans les études ultérieures d'évaluer si l'association amitriptyline plus TCC a une efficacité supérieure à une TCC seule.

Les enfants nés par procréation médicalement assistée ont-ils un risque plus important de développer un cancer dans l'enfance ?

WILLIAMS CL, BUNCH KJ, STILLER CA *et al.* Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med*, 2013;369:1819-1827.

Le nombre d'enfants nés par procréation médicalement assistée (PMA) augmente chaque année depuis la fin des années 1970. Certaines complications périnatales sont plus fréquentes dans cette population : une prématurité, un petit poids de naissance et des malformations congénitales. L'augmentation du risque de cancer a été suggérée dans cette population en raison de possibles anomalies épigénétiques.

Le but de cette étude est d'évaluer, sur une large cohorte, le risque de survenue de cancer dans l'enfance.

À partir du registre national de PMA *United Kingdom human fertilisation and embryology authority* (HFEA), tous les enfants nés entre 1992 et 2008 au Royaume-Uni par PMA sans don de sperme, d'ovocytes ou d'embryons ont été recensés. L'incidence des cancers sur la même période était obtenue grâce au registre *National Registry of Childhood Tumours* (NRCT). Un lien de concordance entre les deux registres était obtenu grâce aux variables suivantes : date de naissance, lieu de naissance, poids de naissance, sexe, date de naissance des parents. Le taux de cancer dans cette cohorte était comparé au taux de cancer

observé au même âge pendant la même période dans la population anglaise. Les enfants étaient répartis en différentes catégories selon le sexe, l'âge du diagnostic (naissance, 1-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans), le poids de naissance, la parité, l'âge parental, le type de PMA et la cause de l'infertilité parentale.

Pendant la période étudiée, 106 381 enfants (83 697 grossesses) sont nés par PMA. En l'absence de renseignements sur les paramètres de naissance, 368 enfants ont été exclus conduisant à l'inclusion finale de 106 013 enfants. La durée moyenne du suivi de ces enfants était de 6,6 ans. 108 enfants connus du registre HFEA ont été identifiés dans le registre NRCT avec un diagnostic de cancer; le nombre attendu de cancer dans la population générale aux mêmes âges était de 109,7. Les données démographiques des enfants nés par PMA étaient semblables dans le groupe d'enfants ayant développé un cancer par rapport à ceux n'en n'ayant pas présenté. L'âge moyen du diagnostic était de 4,2 ans. Le ratio standardisé d'incidence dans cette cohorte était de 0,98. Ce ratio n'était pas significativement différent après stratification par sexe, âge, poids de naissance, terme, parité, âge parental et type de PMA.

Concernant le type de cancer, il n'y avait pas plus de risque pour les enfants nés par PMA de développer une leucémie, un neuroblastome, un néphroblastome, un rétinoblastome, une tumeur cérébrale ou une tumeur germinale par rapport à la population générale. En revanche, le nombre d'hépatoblastome était significativement plus important dans cette cohorte avec un ratio standardisé d'incidence de 3,27. Cette augmentation était associée

à un petit poids de naissance. De même, les tumeurs osseuses et les sarcomes se développaient significativement plus dans cette population par rapport au nombre de tumeur de ce type attendu (20 observés pour 8,6 attendus). Ainsi, le ratio standardisé d'incidence était de 2,62 pour les rhabdomyosarcomes qui survenaient significativement plus dans le cadre de grossesses multiples et en cas d'âge paternel supérieur à 40 ans.

Ainsi, ce travail ne retrouve pas d'augmentation globale du nombre de cancer chez les enfants de moins de 15 ans nés par PMA. Une augmentation significative du nombre d'hépatoblastome et de rhabdomyosarcome est cependant observée, mais le risque absolu de survenue de ces tumeurs reste excessivement faible et d'autres travaux sont nécessaires pour confirmer cette tendance. La force de cette étude est bien sûr la taille de cette cohorte. Les résultats seraient cependant légèrement sous-estimés car les enfants ayant émigré vers d'autres pays ne sont pas pris en compte. De plus, les facteurs environnementaux avec notamment l'existence d'un tabagisme parental ou le BMI maternel ne sont pas précisés dans les registres. Enfin, d'autres études avec un suivi plus prolongé des enfants nés par PMA seraient nécessaires car certains cancers, comme les lymphomes hodgkiniens, ont généralement un pic d'incidence à l'adolescence.

J. LEMALE

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