



Le dossier: **Les thérapies du futur**

Quelles sont les indications justifiées de la manométrie œsophagienne en pédiatrie ?

Comment distinguer un syndrome polyuro-polydipsique pathologique d'une simple potomanie ?

La consultation en psychologie infantile



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

J. Laurain, M. Meissel, A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

GRAPHIC DESIGNER

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire : 0117 T 81118
ISSN : 1266-3697
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2017

Sommaire

Janvier 2017

n° 207



BILLET DU MOIS

- 7** Textes libres
A. Bourrillon

LE DOSSIER

Les thérapies du futur

- 8** En pratique, on retiendra
9 Éditorial
B. Delaisi
10 Quelles sont les indications de la transplantation de microbiote fécal?
J. Lemale
14 Pneumologie pédiatrique: qu'attendre des objets connectés?
B. Mahut
17 Nanoparticules: de nouveaux outils thérapeutiques déjà éprouvés. Danger ou formidable espoir pour la société?
N. Millot

REVUES GÉNÉRALES

- 23** Quelles sont les indications justifiées de la manométrie œsophagienne en pédiatrie?
V. Guinard-Samuel
28 Comment distinguer un syndrome polyuro-polydipsique pathologique d'une simple potomanie?
J.-D. Delbet, T. Uliniski
33 La consultation en psychologie infantile
S. Sfez

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 38** La supplémentation en oméga-3 pendant la grossesse a-t-elle un impact sur la survenue d'un asthme chez l'enfant?

Existe-t-il un intérêt à raccourcir la durée du traitement antibiotique dans l'otite moyenne aiguë du jeune enfant?
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 39.

Image de couverture:
© Julien Tromeur/shutterstock.com



Programme
validant
le DPC

18^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

- Jeudi 23 mars 2017
**Infectiologie et
vaccinologie**
sous la présidence
du Pr E. Grimpel
- Vendredi 24 mars 2017
**Pré-adolescence
et adolescence**
sous la présidence
du Dr O. Revol

JEUDI 23 MARS ET VENDREDI 24 MARS 2017

PALAIS DES CONGRÈS – VERSAILLES

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



Sous la présidence du Pr E. Grimprel

9 h 00 – 12 h 30

Mises au point interactives

- Comment convaincre des parents réticents à la vaccination ?
- Obligation vaccinale en 2017 : mode d'emploi
- La résistance bactérienne aux antibiotiques : une menace ?
- Que reste-t-il des infections à pneumocoques depuis le vaccin 13-valent ?

F. Vié le Sage
E. Grimprel
A. Andreumont
R. Cohen

14 h 00 – 17 h 00

Questions flash

- Traitement ambulatoire des pyélonéphrites : quelles limites ?
- Vaccination anti-grippale chez l'enfant : quelles perspectives ?
- Faut-il envoyer aux urgences tous les nourrissons fébriles de moins de 3 mois ?
- Quelles places pour la CRP et la radiographie du thorax dans la prise en charge ambulatoire d'une suspicion de pneumonie ?
- Quels sont les 6 diagnostics d'éruption fébrile à ne pas manquer ?
- Comment conduire un rattrapage vaccinal ?
- À quel âge vacciner contre le BCG ?
- Faut-il faire des rappels avec les vaccins méningococciques ?
- Rappel vaccinal : peut-on utiliser les vaccins faiblement dosés ?
- Que craindre chez un enfant revenant d'une zone d'endémie du moustique tigre ?
- Faut-il vermifuger nos enfants ?

R. Cohen
R. Cohen
C. Gras-Leguen
C. Gras-Leguen
C. Gras-Leguen
F. Vié le Sage
M.-A. Dommergues
M.-A. Dommergues
M.-A. Dommergues
P. Imbert
P. Imbert

17 h 00 - 17 h 30

Questions aux experts

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

17 h 30 - 18 h 30

Messages clés en Orthopédie infantile

- Les trois dépistages à ne pas rater
- Orthopédie et sport
- Les traitements "orthopédiques" inutiles
- Les démarches anormales

P. Mary

Sous la présidence du Dr O. Revol

9 h 00 – 12 h 30

■ **Mises au point interactives**

- Soigner la génération Z: les nouveaux codes
- Neurodéveloppement de la pré-adolescence à l'adolescent: ce que l'on sait
- Le comportement sexuel des adolescents au XXI^e siècle
- Addiction aux jeux vidéo: quels conseils donner aux parents?

O. Revol
G. Michael
S. Iceta
M. Stora

14 h 00 – 17 h 45

■ **Questions flash**

- Quelles questions poser pour évaluer le risque suicidaire chez l'adolescent?
- Tatouages, piercing, scarification: quelle signification chez l'adolescent?
- Anorexie de la fille prépubère:
phénomène de mode ou véritable pathologie?
- Risques sanitaires chez l'adolescent: quels leviers pour leur prévention?
- Traitement de l'acné: quand passer la main?
- Troubles de la puberté à la pré-adolescence: quand agir?
- Sommeil chez l'adolescent: comment repérer les pathologies?
- Troubles du sommeil de l'adolescent: quelle prise en charge pour le pédiatre?
- Comment le pédiatre doit-il conduire une consultation d'adolescent?
- Structures d'accueil des adolescents: quel avenir?
- Refus scolaire anxieux de l'adolescent: que faire?
- La pré-adolescence: phase de latence ou période clé?

X. Pommereau
X. Pommereau
M.-F. Le Heuzey
M.-F. Le Heuzey
N. Bodak
C. Bouvattier
P. Franco
P. Franco
R. de Tournemire
R. de Tournemire
O. Revol
O. Revol

17 h 45 – 18 h 30

■ **Questions aux experts**

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

N° d'agrément à la Formation Continue : 11752251475

Un site dédié aux 18^{es} JIRP**Pour nous retrouver, vous pouvez :**

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

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

www.realites-pediatriques.com

L'actualité pédiatrique de référence, partout, tout le temps

Adaptable sur tous les supports numériques

La FMC du pédiatre d'aujourd'hui pour
préparer la médecine de demain.

réalités PÉDIATRIQUES

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES CAS CLINIQUE REVUE DE PRESSE PATRIMOINE

DOSSIER : DÉPISTAGE AU CABINET

DOSSIER : REMISE EN CAUSE DE NOS CERTITU...

Reflux gastro-œsophagien : les mesures ont-elles un intérêt ?

réalités n° 207 PÉDIATRIQUES

18th JPP
Séminaire
Versailles
2017

Le dossier :
Les thérapies du futur

Quelles sont les indications justifiées de la manométrie œsophagienne en pédiatrie ?

Comment distinguer un syndrome polyuro-polydipsique pathologique d'une simple polyurie ?

La consultation en psychologie infantile

www.realites-pediatriques.com
La FMC du pédiatre d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

Inscription gratuite

Billet du mois

Textes libres

Le Maître enseigne aux élèves d'une petite école provençale qu'un texte libre est un texte dans lequel on écrit « "ce qu'on veut" : une recette de cuisine, le récit d'une journée, une poésie (même sans vers)... »

Et les enfants de rédiger sans contraintes de répondre à des questions ciblées, sans entraves à l'expression de leur spontanéité, sans craintes de livrer leurs pensées.

Librement.

*Je m'appelle Théo. Je suis né en Corée. J'ai été adopté.
Je vais raconter l'histoire de la naissance du Soleil.
Je vais écrire pour essayer de comprendre pourquoi on ne sait pas dans combien de temps on va mourir.*

Face à moi, dans le train qui me conduit dans le Sud de la France, une lycéenne manipule compulsivement son iPhone pour un enchaînement frénétique de textos. Envoi. Réponse. Ré-envoi. Re-réponse. Re-Re. Sans même le temps d'accorder une délicate pause de répit à "l'émetteur-récepteur".

Soudain, l'appareil n'émet ni ne reçoit et la batterie recherchée avec une agitation extrême par la jeune fille dans tous ses sacs reste introuvable.

Les textos ont perdu leur liberté.
L'incommunicabilité devient tragédie.

Le Maître d'école encourage les enfants :
Le texte libre permet tout... sauf la liberté de ne pas l'écrire.

Et la lecture Monsieur ?

"La lecture transforme le rêve en vie ... et la vie en songe" ... Pour iPhone endormi.

À voir : *Mon maître d'école*, un film d'Emilie Thérond.
À lire : *Éloge de la lecture et de la fiction*, Mario Vargas Llosa.



A. BOURRILLON
Hôpital Robert Debré,
PARIS.

■ Le dossier – Les thérapies du futur

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Quelles sont les indications de la transplantation de microbiote fécal ?

- La seule indication actuellement reconnue pour une transplantation de microbiote fécal est une infection récurrente à *Clostridium difficile*.
- Aujourd'hui, il n'existe pas de preuves suffisantes pour utiliser la transplantation de microbiote fécal en pratique courante dans d'autres indications (maladies inflammatoires chroniques intestinales, troubles fonctionnels intestinaux, syndrome métabolique...).
- Le choix d'un "bon" donneur est un élément essentiel, difficile à définir.
- L'identification de groupes de bactéries et/ou de molécules actives permettant de créer un microbiote artificiel pourrait dans les années à venir être une alternative intéressante.

Pneumologie pédiatrique : qu'attendre des objets connectés ?

- L'évolution vers l'automesure au moyen d'objets connectés de santé est inéluctable.
- Elle modifie la relation du patient à son médecin et va produire une masse d'informations en vie réelle impactant la prise en charge de nombreuses pathologies chroniques.

Nanoparticules : de nouveaux outils thérapeutiques déjà éprouvés. Danger ou formidable espoir pour la société ?

- Les nano-objets sont définis par l'une de leurs trois dimensions qui est inférieure à 100 nm.
- Quatre modes de contamination aux nanoparticules sont à prendre en considération : l'inhalation, la voie cutanée, l'ingestion et l'injection (dans le cas des médicaments et des vaccins notamment).
- 59 études cliniques recrutent actuellement de par le monde pour l'évaluation de nouveaux nanomédicaments.
- Les nanoparticules actuellement développées en médecine sont souvent bimodales, *i. e.* actives sur deux plateformes d'imagerie telles que IRM et imagerie nucléaire ou bien ce sont des nanoparticules théranostiques, *i. e.* permettant simultanément une approche thérapeutique et de diagnostic.
- L'objectif de la nanovectorisation est de concentrer l'agent thérapeutique sur la zone à traiter, ceci afin d'améliorer son efficacité tout en évitant les effets secondaires engendrés par une injection systémique. Des vecteurs de 1^{re}, 2^e et 3^e générations se sont alors succédés.

■ Le dossier – Les thérapies du futur

Éditorial

Présent ou futur ?

Opportunités de mieux soigner ou craintes pour notre mode d'exercice ?

Avancées médicales ou dangers pour notre santé et celle de nos patients ?



B. DELAISI

Centre de Pneumologie de l'Enfant,
BOULOGNE BILLANCOURT.

Voilà un dossier qui “décoiffe” et dont *Réalités Pédiatriques* est particulièrement fier. Sur ces thèmes dits de société et qui font souvent l'actualité, bien loin du survol souvent insipide et peu informatif que nous offre la presse grand public, vous aurez la chance de lire, écrits par des experts qui maîtrisent parfaitement leur sujet et qui ont fait l'effort de nous l'exposer de manière particulièrement complète et didactique, trois excellents articles sur les thèmes de la transplantation fécale, des objets connectés et des nanoparticules.

Après lecture de l'article de **Julie Lemale**, vous comprendrez pourquoi la transplantation fécale est déjà une thérapeutique du présent et probablement un traitement du futur.

Après avoir parcouru l'excellent article de **Bruno Mahut** qui donne parfois le vertige tant les choses avancent vite, vous serez persuadés de la place que vont prendre les objets connectés, à un horizon désormais très proche, dans notre exercice et de la nécessité de nous investir dans cette évolution pour qu'elle s'inscrive dans la relation médecin-patient que nous savons par ailleurs indispensable.

Enfin, et après lecture de l'article d'une précision nanométrique de **Nadine Millot**, experte française de ce sujet, vous comprendrez que les développements technologiques faisant appel aux nanoparticules, souvent présentées comme un danger sanitaire seront beaucoup probablement des opportunités thérapeutiques, déjà présentes et futures.

Très bonne lecture.

Le dossier – Les thérapies du futur

Quelles sont les indications de la transplantation de microbiote fécal ?

RÉSUMÉ : Plusieurs études, dont un essai randomisé publié en 2013, ont démontré que la transplantation de microbiote fécal est efficace pour mettre fin aux infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cette pratique est donc validée dans cette indication par les Sociétés d'experts européennes et nord-américaines. Il s'agit actuellement de la seule indication de transplantation de microbiote fécal réalisée dans le cadre du soin. Compte tenu des modifications du microbiote intestinal retrouvées dans un grand nombre de pathologies, la transplantation de microbiote fécal suscite beaucoup d'intérêt depuis quelques années.

Que ce soit dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales, dans les troubles fonctionnels intestinaux ou dans le syndrome métabolique, les données sont cependant encore insuffisantes pour sa réalisation en dehors d'essais cliniques. De plus, une harmonisation des pratiques et une meilleure connaissance des effets à long terme sont nécessaires pour son utilisation notamment chez l'enfant.



J. LEMALE

Service de Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Il est maintenant bien établi que le microbiote intestinal joue un rôle pivot dans le métabolisme, les fonctions immunes et l'homéostasie du tube digestif [1].

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à administrer du matériel fécal contenant le microbiote intestinal distal d'un donneur en bonne santé à un patient présentant une maladie ou une condition responsable d'une dysbiose (altération de l'écologie bactérienne). Le terme de TMF doit désormais être utilisé à la place de transplantation fécale, bactériothérapie fécale ou reconstitution de flore fécale.

Le but de la TMF est de traiter la maladie en restaurant la diversité phylogénétique et un microbiote intestinal se rapprochant d'une personne "saine".

Chez l'homme, la TMF d'un individu sain vers un individu malade est un

concept déjà ancien, les premières références remontant au temps de la dynastie Dong-Jin au IV^e siècle en Chine où une suspension de selles d'individus en bonne santé était préconisée dans le traitement des diarrhées prolongées.

Ce concept s'est par la suite développé au XVII^e siècle en Italie dans la médecine vétérinaire. Ce n'est qu'en 1958 que le Dr Ben Eiseman a publié 4 cas relatant du succès de la transplantation de selles humaines "normales" chez des patients atteints d'une infection digestive létale [2]. En raison du risque de transmission d'infection et de réticences hygiéniques, la poursuite de ce type de travaux a été limitée jusqu'à il y a une dizaine d'années.

Les indications de la TMF sont aujourd'hui les infections récurrentes et/ou réfractaires à *Clostridium difficile*

Au début des années 1980, un premier cas de succès de TMF par lavements

chez un patient atteint d'une infection récurrente à *Clostridium difficile* (CD) a été décrit. Par la suite, des cas de succès de TMF dans la même indication ont été rapportés dans des petites séries de patients. Mais au début des années 2000, l'augmentation de la virulence et la sévérité de certaines infections à CD ont conduit à l'augmentation de l'utilisation de la TMF. En 2010, un consensus de plusieurs Sociétés savantes internationales a défini les critères de réalisation d'une TMF chez les patients présentant [3]:

- une infection récurrente à CD (3 épisodes ou plus d'une infection à CD légère ou modérée avec absence de réponse après 6 à 8 semaines de traitement antibiotique par vancomycine);
- une infection modérée à CD sans réponse à un traitement antibiotique conventionnel au bout d'une semaine;
- une infection sévère (colite fulminante) à CD sans réponse après 48 heures de traitement conventionnel.

En 2013, un essai randomisé contrôlé évaluant l'efficacité de la TMF *via* une infusion duodénale chez des patients présentant une infection réfractaire à CD a montré une guérison dans 81 % des cas traités *versus* 31 % dans le groupe recevant une antibiothérapie orale par vancomycine. Cet essai a même été arrêté de façon prématurée pour des raisons éthiques compte tenu de la supériorité indiscutable de la TMF par rapport au traitement conventionnel.

Dans cette indication, la TMF rétablit un microbiote intestinal plus diversifié restaurant ainsi un rapport Bacteroidetes/Firmicutes "habituel" et permettant d'empêcher l'émergence d'un germe ou d'un groupe de germes pathogènes [4].

À la suite de ce travail, les Sociétés savantes internationales ont recommandé la TMF comme un traitement alternatif d'une infection réfractaire à CD [5-6].

■ De futures indications ?

1. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales

À côté des infections récurrentes et/ou réfractaires à CD, la réalisation de TMF dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent actuellement un champ d'investigation intéressant. En effet, les patients atteints d'une MICI présentent une dysbiose caractérisée par une diminution de la diversité de certaines espèces bactériennes des phyla Bacteroidetes et Firmicutes et d'une augmentation des *Proteobacteria* et *Actinobacteria* [7].

Par ailleurs, le taux de *Faecalibacterium Prausnitzii*, bactéries ayant des propriétés anti-inflammatoires est bas chez les patients atteints de maladie de Crohn [8]. Malgré les résultats encourageants décrits dans des cas cliniques ou des petites séries de patients adultes ou enfants, il est actuellement difficile de tirer des conclusions en raison de la faible puissance de la plupart des études, du manque d'uniformité des protocoles de traitements et d'administration des selles et de l'absence de groupes-contrôles dans la plupart des travaux.

Il existe deux essais randomisés placebo/contrôle récents chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH). Dans le premier travail, 75 patients présentant une RCH active étaient randomisés pour recevoir des lavements hebdomadaires de microbiote fécal ou d'eau pendant 6 semaines [9]. Une rémission était obtenue chez 24 % des patients recevant une TMF *versus* 5 % dans le groupe placebo. Dans ce premier travail, les résultats étaient donc peu convaincants mais le volume administré de selles était faible et les techniques de conservation des selles n'étaient pas optimales.

Dans le deuxième travail, 50 patients avec une RCH modérément active étaient randomisés pour recevoir soit une TMF avec donneur soit une TMF

autologue, une deuxième administration était réalisée 3 semaines plus tard [10]. Le taux de rémission des patients n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

Il ressortait surtout de ces études un effet donneur, les rémissions étant observées uniquement avec certains donneurs. Les résultats de la TMF dans la RCH sont donc actuellement mitigés mais les facteurs à prendre en compte sont nombreux: caractéristiques de la maladie, caractéristiques du donneur, fréquence et mode d'administration des TMF, traitement immunosuppresseurs associé... Des essais randomisés, placebo/contrôle sont actuellement en cours chez l'adulte dans la maladie de Crohn.

2. Diabète de type 2/obésité

Il existe à ce jour un seul essai randomisé comparant l'infusion dans l'intestin grêle d'un microbiote fécal frais autologue *versus* allogénique (donneurs minces) chez 9 patients suivis pour un syndrome métabolique. Chez 4 d'entre eux, une amélioration significative de la sensibilité périphérique à l'insuline était notée en rapport avec une augmentation de la diversité microbienne 6 semaines plus tard [11]. De plus, l'augmentation de *Eubacterium halii*, bactérie productrice de butyrate avait probablement un rôle bénéfique sur la diminution de l'insulino-résistance (action métabolique et indirectement anti-inflammatoire). Aucune modification du poids n'était observée chez ces patients.

3. Troubles fonctionnels intestinaux

Seuls quelques cas cliniques rapportent l'amélioration d'une constipation ou de syndrome de l'intestin irritable chez l'adulte. Il n'existe en revanche aucun essai randomisé placebo/contrôle.

■ Législation française

En 2014, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de

Le dossier – Les thérapies du futur

santé (ANSM) a émis des recommandations autour de la TMF. Elle précise que la TMF doit être limitée aux cas graves et rares, lorsque les traitements conventionnels n'ont eu aucun effet. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché, les selles du donneur doivent

être considérées comme un médicament et préparées en vue de la TMF par la pharmacie d'un établissement de santé. Elles doivent être utilisées dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique [12].

• 18 ans < âge < 65 ans
• Indice de masse corporelle < 30 kg/m ²
• Absence de pathologies chroniques
• Absence de traitement curatif au long cours
• Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don
• Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don
• Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
• Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don
• Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don
• Absence d'antécédents de fièvre typhoïde
• Aspect macroscopique normal des selles
• Dépistage négatif d'agents infectieux

Tableau I : Caractéristiques recommandées pour les donneurs.

	Sang	Selles
Virus	Hépatite B et C VIH HTVL CMV, EBV	Adénovirus Astrovirus Calciavirus Picornavirus Rotavirus Virus hépatite A et E
Bactéries	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Clostridium Difficile</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Vibrio cholerae/parahemolyticus</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> Bactéries multi-résistantes aux antibiotiques
Parasites	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trichinella</i> sp.	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Cyclospora</i> sp. <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Isospora</i> sp. <i>Microsporidies</i>

Tableau II : Bilan réalisé avant un don de selles.

Sélection des donneurs

Les donneurs, idéalement âgés de 18 à 65 ans, ne doivent pas avoir de maladies connues, notamment transmissibles par les selles. Les caractéristiques recommandées pour les donneurs sont notées dans le **tableau I**. La recherche d'un agent infectieux dans les selles et la réalisation de sérologies virales dans les 4 semaines précédant le don est un prérequis indispensable (**tableau II**).

Préparation des selles

Les selles peuvent être administrées fraîches ou congelées (idéalement conservation à -80 °C avec des cryoconservants). Aucun consensus n'existe actuellement quant à leur administration. Les selles sont habituellement diluées avec de l'eau, du lait ou du sérum physiologique puis homogénéisées manuellement ou avec un *blender* et filtrées si besoin. L'administration du microbiote fécal peut se faire *via* le tube digestif haut par sonde naso-gastrique/duodénale, par des gélules à avaler ou par administration endoscopique ou *via* le tube digestif bas par des lavements rectaux ou par coloscopie. Une approche combinée a déjà été décrite. La TMF a été décrite comme efficace quel que soit le mode d'administration, la méthode dépendant avant tout de la situation clinique.

Considérations pédiatriques

Les données concernant la sécurité et l'efficacité de la TMF en pédiatrie sont limitées, il s'agit essentiellement de cas cliniques ou petites séries de patients atteints d'infections réfractaires à CD ou de MICI. Le premier cas de TMF pédiatrique pour une infection à CD récidivante a été reporté en 2010 avec une résolution des symptômes 36 heures après l'administration de la transplantation [13]. Par la suite, des études comprenant des petites séries

de patients pédiatriques ont rapporté une efficacité et l'absence d'effets secondaires précoces dans la majorité des cas chez les enfants présentant des infections à CD réfractaires sans MICI associées. Dans les MICI, une étude a montré une amélioration clinique et biologique chez 7 adolescents sur 9 atteints d'une maladie de Crohn légère à modérée, 2 semaines après avoir reçu une TMF par sonde naso-gastrique [14]. Une rémission était toujours observée à 12 semaines chez 5 des 9 patients. En revanche, les mêmes auteurs n'ont observé aucune amélioration des 4 adolescents présentant une RCH modérée après la réalisation d'une TMF selon le même protocole [15]. Les troubles autistiques et les allergies alimentaires sont d'autres indications pédiatriques potentielles de TMF, des études cliniques sont nécessaires pour en valider l'intérêt.

■ Les limites actuelles

Beaucoup de questions restent en suspens, la première étant de définir les "bons" donneurs, et les critères de compatibilités donneurs/receveurs. Le microbiote fécal doit-il être utilisé à l'état frais ou congelé? Combien de TMF sont nécessaires selon les indications? Par ailleurs, les effets à long terme d'une TMF sont inconnus, indépendamment du risque de transmission de maladies infectieuses, existe-il un risque de transmission d'autres maladies (maladies auto-immunes, cancers...)?

■ Conclusion

Actuellement, les infections réfractaires à CD sont les seules indications

reconnues de TMF. Son efficacité remarquable dans cette indication apporte une preuve importante que la modulation du microbiote intestinal chez l'homme est une perspective thérapeutique intéressante dans un grand nombre de pathologies. Que ce soit dans les MICI, les troubles fonctionnels intestinaux, le syndrome métabolique, les allergies ou dans des pathologies neuropsychiatriques, les données sont encore insuffisantes pour l'administration de TMF en pratique courante, des essais cliniques randomisés sont nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEY RE, PETERSON DA, GORDON JI *et al.* Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 2006;124:837-848.
2. ZHANG F, LUO W, SHI Y *et al.* Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*, 2012;107:1755.
3. BAKKEN JS, BORODY T, BRANDT LJ *et al.* Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011;9:1044-1049.
4. VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M *et al.* Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013;368:407-415.
5. SURAWICZ CM, BRANDT LJ, BINION DG *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108:478-498.
6. SOKOL H, GALPERINE T, KAPEL N *et al.* Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante. *Hépatogastro et oncologie digestive*, 2015;22:278-290.
7. FRANK DN, ST AMAND AL, FELDMAN RA *et al.* Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci*, 2007;104:13780-13785.
8. SOKOL H, PIGNEUR B, WATTERLOT L *et al.* Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105:16731-16736.
9. MOAYYEDI P, SURETTE M, KIM, P *et al.* Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2015;149:102-109.
10. ROSSEN N, FUENTES S, VAN DER SPEK M *et al.* Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2015;149:110-118.
11. VRIEZE A, VAN NOOD E, HOLLEMAN F *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 2012;143:913-916.
12. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques. 2014. ansm.santé.fr
13. RUSSELL G, KAPLAN J, FERRARO M *et al.* Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics*, 2010;126:e239-e242.
14. SUSKIND DL, BRITTNACHER MJ, WAHBEH G *et al.* Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2015;21:556-563.
15. SUSKIND DL, SINGH N, NIELSON H *et al.* Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015;60:27-29.

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

Le dossier – Les thérapies du futur

Pneumologie pédiatrique : qu'attendre des objets connectés ?

RÉSUMÉ : Les applications digitales et les objets connectés de santé connaissent depuis deux ou trois ans un fort engouement de la part du grand public. Le patient peut aujourd'hui suivre l'évolution de sa maladie, surveiller lui-même ses paramètres médicaux, contrôler et assainir son environnement, améliorer ses connaissances et être aidé dans son adhésion thérapeutique.

Faut-il pour autant faire confiance à ces outils ? Les professionnels de santé doivent-ils suivre cette évolution et adapter leur pratique ? Les bénéfices potentiels pour le patient et le système de santé sont importants mais ils nécessitent un contrôle des pouvoirs publics et l'adhésion des médecins si l'on veut éviter les risques liés à la sécurité des données privées et à la performance de programmes facilement accessibles par le grand public.



B. MAHUT
Cabinet LABERMA, ANTONY.

Soixante-treize millions d'objets connectés de santé auront été diffusés d'ici la fin de l'année. Ce chiffre devrait plus que doubler d'ici 2020 [1]. L'offre de dispositifs de santé et de bien-être, pourtant encore souvent qualifiée d'émergente, se démultiplie à une telle vitesse qu'elle fait déjà craindre des effets de bulle [2].

Ces objets sont d'abord des dispositifs médicaux classiques dont la connectivité facilite l'usage. Ils peuvent être utilisés dans le cadre de l'exercice de la télémédecine, qui permet de déporter le savoir-faire médical et ainsi faciliter l'accès au soin au plus grand nombre.

Les objets connectés sont enfin des appareils, dispositifs médicaux ou non, accessibles au grand public, qui permettent à tout un chacun l'automesure (*quantify-self*) afin d'évoluer dans un environnement plus sain et de devenir acteur de sa propre santé.

Retirez les câbles, ajoutez une connexion Wi-Fi, Bluetooth, 3G... vous

obtenez un objet connecté. Tous les appareils ont vocation à suivre cette évolution et on admettra facilement que si toutes les conditions de sécurité et de performance sont réunies, la disparition des fils qui contraignent les mouvements et le rangement est une bonne chose.

Mais les véritables innovations résident dans la miniaturisation des équipements, dans la diminution des coûts, dans les applicatifs d'analyse des données et surtout dans le partage d'information. Ces outils rendent possible un enrichissement des connaissances par l'accumulation de données en vie réelle et l'analyse des métadonnées. Les conditions sous-jacentes sont éthiques, dont la nécessité de garantir la non-utilisation de données médicales personnelles.

En comparaison avec l'offre disponible dans le domaine de la diabétologie, la proposition "respiratoire" est encore peu développée et peu diffusée. Les fabricants d'appareils de spirométrie suivent tout de même lentement mais

surement l'évolution de l'IoT (*Internet of Things*) et les appareils non connectés devraient progressivement disparaître des catalogues. Vitalograph propose le spiromètre Asma sous différentes formes, connectées ou non. La société MIR qui fabrique spiromètres et oxymètres a créé une gamme d'outils accessibles sans fil depuis un PC, une tablette, ou un smartphone et connectables à des plateformes de télémedecine. Les spiromètres peuvent ainsi être utilisés en mobilité non seulement par des pneumologues, mais aussi par des médecins de famille, des infirmiers ou les patients eux-mêmes.

Plusieurs start-ups se positionnent sur des spiromètres grand public. Leurs produits devraient sortir dans les mois à venir : SparoLabs a conçu Wing, Cohero Health travaille sur un pack spiromètre et *tracker* de prise, Healthup a construit MySpiroo, spiromètre et oxymètre de pouls associé par ailleurs à un capteur de température et d'humidité qui donnera quelques informations complémentaires sur l'environnement du patient. Pour les enfants, la société QoL Devices travaille sur le dispositif Alvio qui associe les fonctions de mesure et d'apprentissage à la gestion du souffle.

Les oxymètres de pouls accompagnent plusieurs dispositifs de spirométrie (Gamme MIR, MySpiroo). L'offre d'oxymètres est elle-même abondante, mais les produits commercialisés ne respectent pas tous les normes de qualité nécessaires.

Par ailleurs, l'intérêt de l'utilisation d'un oxymètre de pouls par le grand public n'est pour l'instant pas démontré et parfois même contesté par certains professionnels de santé [3].

La gestion de l'observance est actuellement le domaine le plus adressé par les fabricants d'objets connectés. La plupart des sociétés présentes sur ce marché proposent des dispositifs positionnés directement sur les flacons, donc spécifiques à chaque laboratoire,

qui permettent d'enregistrer la prise en utilisant des capteurs de pression et/ou acoustiques. Ils sont couplés à des applications qui envoient des notifications de rappel et des alarmes au patient ou aux personnes autorisées en cas de non prise.

La société la plus avancée dans ce domaine est certainement Adherium qui propose un dispositif pour chaque type de traitement. De nombreux concurrents suivent : Propeller Health, la société française Kappa Santé qui associe prise du traitement et géolocalisation (sur l'hypothèse que des prises du traitement de secours par plusieurs patients dans le même territoire permettraient de décrire des risques environnementaux), Cohero Health qui intègre son dispositif de *tracking* dans un système de prise en charge globale, enfin Caretrx et GeckoCap. Chameleon propose une chambre d'inhalation connectée pour les enfants qui regroupe les fonctions de suivi, d'analyse du souffle, d'accompagnement par un logiciel ludique, et d'alerte en cas de risques environnementaux extérieurs. WheezLab travaille sur un boîtier accueillant tout type de traitement inhalé et en détecte la mobilisation. Il est associé à un environnement pédagogique et un partage d'information avec le médecin dans l'objectif de relancer la famille lorsque le cycle de l'observance est dans une tendance baissière.

Les capteurs de température, humidité, NO², SO², CO², particules fines, composés organiques volatils permettent de créer des objets d'analyse de la qualité de l'air intérieur. Plusieurs sociétés proposent ce type d'appareil : Foobot, Breath up, Netatmo, Clarity qui communique sur un objet créé pour les asthmatiques. Certains objets sont directement reliés à des systèmes d'assainissement de l'air ambiant : Dyson Pure Cool Link, Table Air, Air Purifier Xiaomi, Sprimo, Wind en mode portatif.

L'évolution vers l'automesure et la médecine personnalisée est en marche.

Le patient peut aujourd'hui suivre l'évolution de sa maladie, contrôler et assainir son environnement, améliorer ses connaissances et être aidé dans son adhésion thérapeutique. Si ces possibilités techniques ne sont pas accompagnées en amont par les médecins et particulièrement par celui en charge du patient, ceux-ci se tourneront vers des solutions non contrôlées, proposant des solutions non validées, non accompagnées et peut-être utilisées à des fins discutables. Il est donc capital, plutôt que de s'y opposer, de s'inscrire dans cette évolution et d'être associés, dès à présent, à des solutions répondant à nos exigences de qualité. Cela suppose une bonne gouvernance de la mise en œuvre des technologies, une formation adéquate des professionnels de santé... et une adhésion de leur part.

Que peut gagner le médecin à utiliser ces nouvelles technologies ? Temps de formation, adaptation à de nouveaux logiciels, démultiplication des interfaces, on peut comprendre les réticences des professionnels. Cependant, si elles sont correctement mises en œuvre, le médecin peut à terme disposer d'informations plus précises pour adapter la prise en charge... Et même gagner du temps par une forme de délation de savoir-faire et l'optimisation du suivi inter-consultation.

Voici deux exemples de l'utilisation des objets connectés accompagnés d'applicatifs de partage d'information dans le domaine de l'asthme pédiatrique (pathologie chronique la plus fréquente de l'enfant) :

● **L'examen du "patient respiratoire chronique"** nécessite idéalement d'obtenir un certain nombre d'informations sur ce qui s'est passé depuis la précédente consultation : les réponses des familles sont généralement peu précises. Grâce à l'automesure, et sous réserve que les interfaces soient adaptées, non intrusives et obtiennent l'adhésion du patient, des systèmes embarqués sur smartphone peuvent

■ Le dossier – Les thérapies du futur

produire des synthèses intelligentes pour préparer le rendez-vous : analyse des symptômes en fonction des données cumulées d'un débitmètre de pointe connecté ou corrélation entre symptômes et risques environnementaux faciliteront la consultation et la décision thérapeutique.

● **L'obtention d'une bonne observance** est un point central de la prise en charge. Elle est faible si elle n'est pas associée à une démarche éducative ; les solutions purement technologiques de type *tracking* ne suffiront probablement pas à convaincre un patient n'adhérant pas au projet thérapeutique élaboré avec le médecin. La réticence des patients sera encore plus grande si ces informations sont susceptibles d'être transférées dans un but qu'il peut suspecter d'être coercitif : dans un cadre proche (appareillage de ventilation nocturne), les associations de patients se sont légitimement élevées contre la possibilité qu'elles puissent être utilisées à des fins de surveillance. Une démarche cohérente est donc d'aider la famille à repérer les tendances à l'oubli en la rendant actrice de sa prise en charge, et en lui permettant de partager ses informations avec le médecin de son choix dans le but d'en comprendre les enjeux et non d'être surveillé. D'une façon plus globale,

sans une articulation entre les moyens techniques et une action centrée sur le patient, il est improbable que les objets connectés résolvent une problématique aussi complexe que l'adhésion au traitement... mais ces objets peuvent participer à une démarche d'autonomisation.

Sur un argumentaire vertueux et légitime (l'observance est un facteur-clé du contrôle des maladies chroniques), on voit également poindre les intérêts de l'industrie pharmaceutique voire des systèmes d'assurance.

La crainte des patients et des professionnels de santé que ces données permettent de caractériser des comportements individuels à des fins commerciales voire à être accessibles aux organismes de remboursement, a conduit les pouvoirs publics à encadrer strictement l'hébergement de données de santé : les normes françaises sont parmi les plus restrictives au plan européen, et l'agrément ministériel "Hébergeur de Santé Médicale" est soumis à une série de contraintes administratives et juridiques, interdisant notamment aux entreprises de connaître individuellement les informations personnelles d'un patient et à déléguer cet accès à des médecins indépendants [4]. Cet agrément est pro-

bablement la première condition que doit vérifier le praticien participant à un projet "numérique".

À moyen terme, la prise en charge médicale du patient sera inéluctablement numérique, digitale, et supportée par des objets connectés. Les pouvoirs publics et le corps médical peuvent accompagner cette évolution, parce qu'elle apporte des bénéfices pour le patient, pour le médecin, pour l'organisation des soins... et parce que sans accompagnement, elle risque de mener à une médecine "ubérisée" qui cassera le lien patient-médecin et renforcera les inégalités de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. BI Intelligence Estimates, 2015.
2. PIERRE SIMON pour Santé connectée, 2016.
3. Info Respiratoire N° 130 - Nicolas Postel-Vinay, 201.
4. <http://esante.gouv.fr/services/referentiels/securite/le-referentiel-de-constitution-des-dossiers-de-demande-d-agrement-des>

L'auteur est directeur médical de la Société WheezLab.

■ Le dossier – Les thérapies du futur

Nanoparticules : de nouveaux outils thérapeutiques déjà éprouvés. Danger ou formidable espoir pour la société ?

RÉSUMÉ : L'utilisation des nanoparticules en santé connaît un essor particulièrement exceptionnel ces dernières années. Des nanograins sont associés à des molécules organiques pour "vectoriser" des médicaments (chimiothérapie, anti-inflammatoire...). L'objectif est alors de concentrer ces traitements sur le site pathologique en limitant les effets secondaires. Des nanoparticules sont également utilisées comme agents de contraste en imagerie médicale, notamment en IRM ou intrinsèquement comme agents thérapeutiques. Dans ce dernier cas, les nanoparticules, *via* des phénomènes physiques émanant de leur composition et/ou de leur taille, vont, par exemple, conduire à la destruction de cellules cancéreuses par des phénomènes d'hyperthermie ou de radiosensibilisation.

Un bref état de l'art est présenté dans cet article, étayé de résultats obtenus en interne. La notion de "risque nano" est également abordée, ceci afin que tout un chacun dispose d'éléments antinomiques afin de se faire une opinion concernant l'éternel dilemme associé à chaque nouvelle technologie : Risques ou bénéfices, de quel côté penchera la balance ?



N. MILLOT

Département Nanosciences du laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne, DIJON.

■ Qu'est-ce qu'une nanoparticule ?

Les nanoparticules ont depuis quelques décennies envahi notre quotidien [1] : constituants de base des composants pour l'électronique grand public (assurant ainsi notamment la fonction condensateur), crèmes solaires (et autres produits cosmétiques), colorants dont colorants alimentaires (E171 à base de dioxyde de titane en particulier), peintures, charges de nombreux matériaux composites (dont pneus), matériaux de construction *etc.* Ces particules sont caractérisées par le fait qu'au moins une de leurs trois dimensions est inférieure à 100 nm, condui-

sant ainsi à des nano-objets de formes diverses : nanopoudres plus ou moins sphériques, nanotubes, nanorubans *etc.* (*fig. 1*).

■ Nanotechnologies : boîte de Pandore ou apport bénéfique pour la société ?

L'exposition aux nanoparticules a toujours existé. L'air que nous respirons contient des quantités élevées de particules ultrafines naturelles : de l'ordre de 10 000 nanoparticules par cm³ d'air, avec de fortes variations selon le degré de pollution. Cependant, les nanoparticules produites par l'homme

Le dossier – Les thérapies du futur

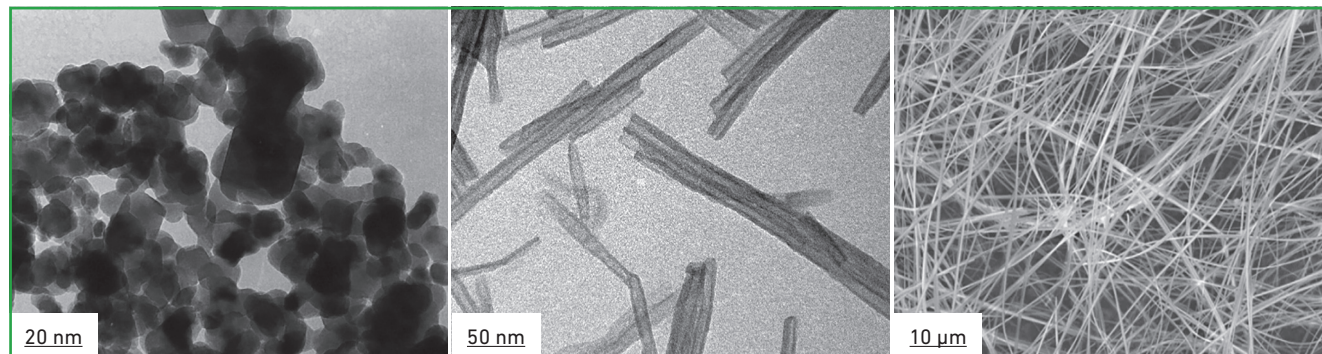


Fig. 1 : De gauche à droite : nanopoudre de ferrite de titane, nanotubes de titanate, nanorubans de titanate (objets synthétisés au sein de l'UMR 6303 à Dijon).

représentent seulement 10 % des nanoparticules présentes dans l'atmosphère. Les 90 % restants proviennent de l'érosion, de la biomasse, des sels marins, des poussières volcaniques et cosmiques *etc.* Par ailleurs, la majorité des nanoparticules produites par l'homme le sont intentionnellement : émissions de moteurs, suies de procédés thermiques, abrasion mécanique... Les nanotechnologies pourraient cependant changer la donne puisque de plus en plus de produits sur le marché contiennent de tels nano objets [1]. Il faut cependant être conscients du fait que le risque est toujours le produit du danger par l'exposition. Or, le risque de dissémination est réduit si les nanoparticules sont incluses dans une matrice solide (ce qui est le cas pour la majorité des produits sur le marché : composites, céramiques pour l'électronique, matériaux de construction *etc.*) ou si elles sont dispersées dans un liquide (ce qui est le cas des peintures, des crèmes solaires *etc.*). Le risque majoritaire concerne donc les nanopoudres, c'est-à-dire lorsque les nanoparticules sont "libres". Ce sont donc finalement surtout les personnels dans les entreprises de production ou dans les laboratoires de recherche qui sont les plus exposés.

1. Modes de contamination

Quatre modes de contamination sont à prendre en considération : le principal est l'**inhalation**, qui conduit par conséquent à une exposition des poumons. Selon la taille des nanoparticules, ces

dernières vont se distribuer dans les différentes régions de l'arbre respiratoire et être plus ou moins exhalées [1]. Le principal problème qui survient dans le cas des nanoparticules accumulées dans les alvéoles pulmonaires est le phénomène de **translocation**. En raison de leur très faible taille, ces nanoparticules peuvent passer dans le sang et se retrouvent ensuite stockées dans divers organes, tels le cerveau, la peau, le foie, les reins [1]. Le second mode de contamination, d'intérêt dans le cas des produits cosmétiques et des crèmes solaires, est l'**exposition cutanée**. Dans ce cas, les rapports sont contradictoires et même si des études tendent à montrer que les différentes couches cutanées jouent très bien leur rôle de barrière et que les nanoparticules sont éliminées au plus tard lors du renouvellement de ces couches, d'autres études montrent que les nanoparticules pourraient pénétrer dans l'organisme *via* les follicules pileux et dans le cas de lésions de la peau. L'exposition par **ingestion** est surtout à prendre en considération dans le cas des nanoparticules présentes dans l'alimentation (colorant alimentaire notamment) ou provenant des emballages alimentaires. La remontée muco-ciliaire est aussi à l'origine du passage d'une proportion non négligeable de nanoparticules inhalées dans le système digestif. Dans ce cas, il semblerait que la totalité des nanoparticules soit éliminée. Le quatrième mode de contamination aux nanoparticules est l'**injection médicamenteuse** (voir paragraphe Applications des nanoparticules en santé) avec notamment les

vaccins, sujet d'intérêt en pédiatrie. En effet, 60 % des vaccins contiennent des sels d'aluminium (en particulier le vaccin DTP, Diphtérie-Tétanos-Polio, obligatoire en France et les vaccins contre les hépatites A et B et le papillomavirus) conduisant à la présence de nanoparticules d'oxyhydroxyde d'aluminium après injection intramusculaire. De telles nanoparticules ont été retrouvées, non seulement sur le site d'injection mais également dans le cerveau de souris. La toxicité engendrée pourrait alors être de trois types : neurotoxicité des ions Al^{3+} , toxicité particulière des agrégats de nanoparticules et enfin toxicité liée à l'adsorption forte de protéines en surface des nanoparticules, alors véhiculées à des endroits où ces protéines ne se seraient pas accumulées naturellement. C'est l'hypothèse de l'équipe du Prof. Romain Gherardi (Unité INSERM U955, Hôpital Henri Mondor à Créteil) qui travaille sur les liens qui pourraient exister entre ces vaccins et une maladie rare, la Myofasciite à Macrophages (MFM) [2]. Cependant, la MFM ne répond jusqu'à présent à aucune définition précise internationalement reconnue et aucune étude épidémiologique démonstrative n'a été publiée sur ce sujet [3].

D'une manière générale, les études publiées sur l'évaluation toxicologique de nanoparticules relient les effets toxiques observés à différents paramètres intrinsèques : la composition chimique des nanoparticules, leur surface développée (appelée surface spécifique et exprimée en m^2/g), le nombre

de particules mises en jeu, leur taille et leur distribution granulométrique, leur degré d'agglomération, leur charge de surface, leur forme, la présence ou non de porosité à leur surface, leur structure cristalline, leur caractère hydrophile ou hydrophobe et encore leur chimie de surface (greffage ou non de diverses entités chimiques) [4].

2. Qu'en est-il de la réglementation ?

En France, les lois Grenelle ont tout d'abord mis en place un grand débat public qui s'est tenu en 2009-2010 et fut l'occasion pour tous d'échanger sur les bénéfices apportés par les nanotechnologies et les risques associés (**fig. 2**). La loi Grenelle 2 a quant à elle instauré l'obligation de déclarer les nanomatériaux, depuis le 1^{er} janvier 2013, dans le cas d'une utilisation supérieure à 100 g annuels. L'obligation européenne d'étiquetage qui devait entrer en vigueur à partir de décembre 2014 est quant à elle en suspens car remise en cause dans le cas d'additifs utilisés "depuis des décennies".

Fort de ces éléments, la suite de cette publication permettra de mettre en avant l'intérêt des nanoparticules en santé. Tout un chacun aura alors un éclairage sommaire mais diversifié et le plus factuel possible sur les risques et les bénéfices associés aux nanotechnologies (**fig. 2**).

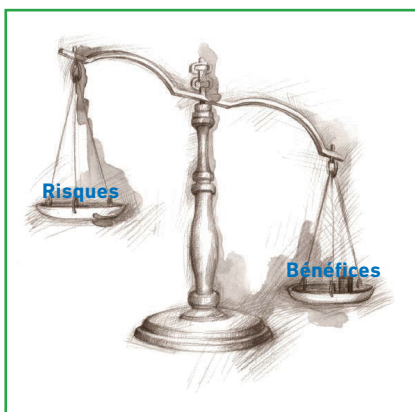


Fig. 2 : Risques ou bénéfices : de quel côté penchera la balance concernant les nanotechnologies ?

Applications des nanoparticules en santé

De nombreuses équipes de recherche et sociétés de biotechnologies ont développé, depuis plus de deux décennies, des nanoparticules à des fins médicales [5]. Bon nombre concernent une utilisation à des fins thérapeutiques mais certains développements sont dévolus à l'imagerie médicale. Ces nanoparticules se présentent généralement sous forme de nanosphères. Parmi celles-ci, certaines ont l'AMM comme le Myocet ou Caelyx (transportant de la doxorubicine) ou encore l'Abraxane (transportant du taxol). Au niveau pré-clinique, plusieurs équipes associent la radiothérapie à des nanoparticules d'or ou d'oxyde d'hafnium ou encore à des nanocapsules lipidiques de ferrociphenol [5]. Les résultats de ces études, *in vivo*, sont prometteurs. Chaque nanoparticule présentant ses propres particularités (biodisponibilité, capacité de greffage plus ou moins importante, internalisation *etc.*) il est essentiel d'en développer de nouveaux types. L'élimination des nanoparticules par les différentes voies naturelles dépendra alors de nombreux facteurs dont la taille des agglomérats de nanoparticules, leur charge de surface, leur couronne protéique *etc.* [4].

1. Le point sur les études cliniques en cours

254 études cliniques mettant en œuvre des nanoparticules ont été à ce jour menées (ce qui représente, depuis 2014, une augmentation de 19 % chaque année). 59 d'entre elles recrutent actuellement [6]. Quelques études seulement recrutent des enfants, ceci pour des raisons d'éthique et de consentement éclairé. Parmi celles-ci, nous pouvons citer une étude relevant du domaine des soins dentaires : des nanoparticules d'argent sont dans ce cas ajoutées pour leurs propriétés antibactériennes. Deux recrutements concernent le développement de nanoparticules à base d'oxydes de fer comme agents de contraste en IRM (sarcomes des tissus mous de l'adulte et chez l'enfant et imagerie des rejets dans le cas de transplantation de rein). Une étude enfin concerne l'impact de la présence de nanoparticules dans l'air sur l'asthme de l'enfant [6].

2. Des nanoparticules comme agents de contraste en imagerie médicale

L'une des applications les plus anciennes des nanoparticules en santé concerne le développement de nanoparticules d'oxyde de fer (de structure spinelle) comme agents de contraste

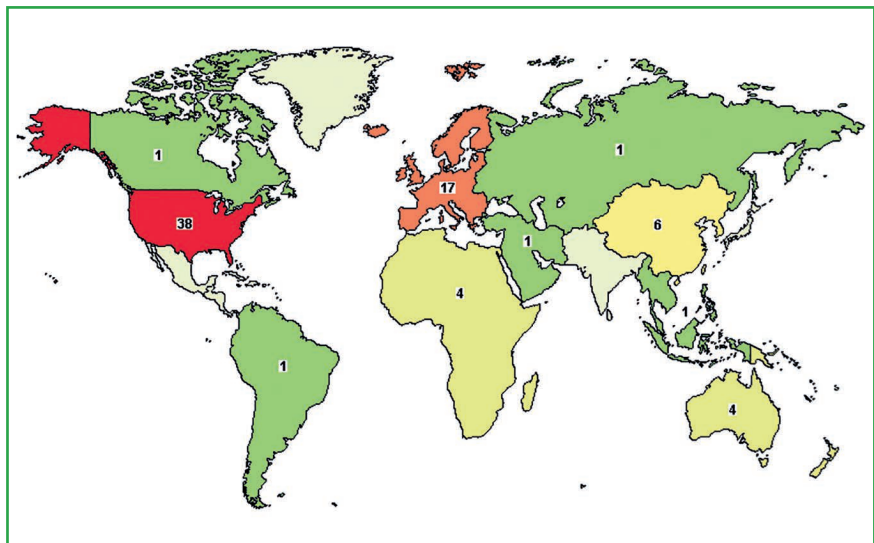


Fig. 3 : Études cliniques recrutant actuellement et mettant en œuvre des nanoparticules [6].

Le dossier – Les thérapies du futur

en IRM [4, 5]. Dans ce cas, les nanoparticules font moins d'une vingtaine de nanomètres et sont superparamagnétiques. Divers produits ont ainsi été commercialisés par des sociétés comme Guerbet (Lumirem administré par voie orale pour l'imagerie du tube digestif dès 1993; Feridex/Endorem administré par voie intraveineuse pour l'imagerie du foie dès 1994) ou Bayer-Schering (Resovist/Cliavist administré par voie intraveineuse pour l'imagerie du foie également). Cette composition à base d'oxyde de fer a été choisie en raison de la présence naturelle de fer dans l'organisme (les nanoparticules dissoutes se retrouvent ainsi notamment dans l'hémoglobine).

De nos jours, le challenge concerne le développement de **nanoparticules bimodales** (fig. 4) [5], *i. e.* actives sur au moins deux techniques d'imagerie telles que IRM/TEP (Tomographie par Émission de Positons, imagerie nucléaire, fig. 5). L'université de Bourgogne, avec ses partenaires (hôpitaux, sociétés privées *etc.*), a ainsi obtenu un Equipex dans le cadre du programme "Investissements d'avenir", l'Equipex IMAPI, pour développer à Dijon un imageur hybride IRM/TEP afin de cumuler les avantages de ces techniques d'imagerie (notamment la résolution spatiale de l'IRM et la sensibilité de la TEP). En **figure 5**, la biodistribution de nanoparticules d'oxyde de fer actives en TEP est présentée. Au-delà de

cet aspect de diagnostic, les recherches actuelles s'attachent à développer des **nanoparticules théranostiques**, *i. e.* permettant simultanément une approche thérapeutique et de diagnostic. Ainsi les nanoparticules d'oxyde de fer seront actives en IRM et généreront de l'hyperthermie et/ou permettront de nanovectoriser un anti-cancéreux ou un anti-inflammatoire (paragraphe 4.).

3. Des nanoparticules comme nouveaux nanomédicaments (propriétés intrinsèques)

À l'échelle nanométrique, les propriétés des nanoparticules changent, ceci en raison d'effet de surface et de confinement. Ces propriétés particulières, souvent exacerbées par rapport à celles des matériaux dits "à gros grains", sont utilisées dans de nombreux domaines, dont l'électronique grand public, les outils de coupe, les colorants *etc.* Ces phénomènes sont également mis à profit en nanomédecine, avec tout particulièrement l'hyperthermie.

• Des nanoparticules pour créer de l'hyperthermie

Il est bien connu qu'une fièvre élevée est dommageable pour l'organisme. D'où l'idée qu'ont eue des chercheurs, il y a plus de 20 ans, de localiser et de maîtriser cette fièvre grâce à des nanoparticules. Une fois de plus, et toujours en raison de leur composition et

de leurs propriétés magnétiques, ce sont les nanoparticules d'oxyde de fer qui sont les plus développées comme agents d'hyperthermie. L'une des équipes pionnières dans ce domaine est celle du Professeur Andreas Jordan de l'Hôpital de la Charité à Berlin [7]. Les nanoparticules, soumises à un champ magnétique alternatif, s'échauffent. Aussi, si ces nano objets sont injectés ou ciblés dans la tumeur, la température s'élève localement à 42-43 °C et conduit à la destruction des cellules cancéreuses (en association ou non avec de la chimiothérapie) [7]. Des essais cliniques ont été réalisés et ont conduit à des résultats très prometteurs dans le cas des cancers de la prostate et du glioblastome. Comme évoqué précédemment, l'intérêt de ces nanoparticules théranostiques multifonctionnelles est de pouvoir conjointement vérifier la localisation intratumorale des nanoparticules (par IRM), réaliser le traitement (*via* l'hyperthermie), évaluer l'effet du traitement (par IRM) et nanovectoriser un chimiothérapeutique (voir paragraphe 4.).

• Des nanoparticules pour radiosensibiliser

La société Nanobiotix a été la première société de nanomédecine à lancer des essais cliniques en France, dans le cas de sarcomes des tissus mous, basés sur l'utilisation de nanoparticules (dans leur cas un oxyde d'hafnium) [5]. Les objectifs de leur approche consistent à maximiser l'absorption des rayons X à l'intérieur des cellules cancéreuses, d'où l'utilisation de nanoparticules, ces dernières étant fortement internalisées. La radiothérapie conventionnelle conduit, par l'interaction du rayonnement avec les molécules d'eau (de faible densité électronique) à la génération d'un nombre limité d'électrons, créant par la suite des radicaux libres conduisant à des dégâts de l'ADN. En utilisant des nanoparticules d'un élément lourd, ce dernier, par des phénomènes physico-chimiques liés aux interactions rayonnement/matière, va émettre des

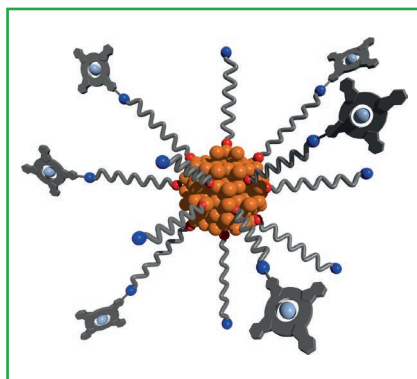


Fig. 4 : Des nanoparticules à base d'oxyde de fer développées comme agent de contraste bimodal en imagerie médicale : IRM/imagerie nucléaire.

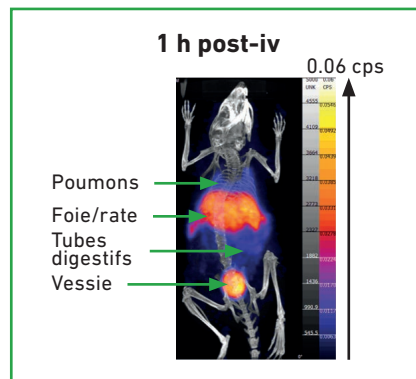


Fig. 5 : Biodistribution en imagerie nucléaire (TEP) de nanoparticules d'oxyde de fer, 1 heure après injection intraveineuse.

électrons en grand nombre créant alors bien plus de radicaux libres et donc de dégâts sur le site d'accumulation des nanoparticules, en l'occurrence la tumeur. En raison de l'injection intratumorale de ces nanoparticules, les études autour du produit NBTXR3 de la société Nanobiotix bénéficient de la réglementation liée aux dispositifs médicaux.

Notre équipe de recherche s'est quant à elle tout d'abord intéressée au glioblastome, le 2^e cancer le plus courant chez l'enfant. Le glioblastome multiforme, la forme la plus sévère, a une occurrence de 2 à 3 cas pour 100 000 personnes. Dans ce cas, la survie médiane est d'environ 14 mois. Les traitements actuels mettent en œuvre de la chirurgie, quand la tumeur est opérable, associée ou non à de la radiothérapie voire à de la chimiothérapie (Temodal). Dans le cas de la radiothérapie, une escalade de doses est impossible, elle conduirait en effet à une toxicité aiguë conduisant à de l'hypertension intracrânienne, des céphalées, nausées, vomissements, somnolence mais également à une toxicité tardive pouvant générer des troubles neurocognitifs, voire à une nécrose cérébrale si la dose est supérieure à 60 Gy. Il est par conséquent nécessaire de radiosensibiliser.

Dans ce contexte, mon équipe de recherche fut la première au monde à s'intéresser à des nanotubes de titanate comme nouveaux nanomédicaments (**fig. 1**). Ces nanotubes consistent en un enroulement de feuillets de titanate, de diamètre externe 10 nm et dont la longueur avoisine les 150 nm, leurs extrémités ouvertes offrent accès à une cavité interne. Cette morphologie, associée à de grandes surfaces spécifiques (> 150 m²/g) **augmente les opportunités d'interaction entre les nanotubes et les tissus environnants**. Ainsi, en comparaison avec les nanoparticules sphériques, leur morphologie en aiguille leur confère de meilleures capacités d'internalisation (**fig. 6**) [8, 9]. Nous avons par ailleurs démontré que ces nanotubes ne sont pas cytotoxiques et qu'ils possèdent

intrinsèquement un effet radiosensibilisant sur des lignées cancéreuses [8, 9] et ce, même si le titane n'est pas un élément des plus lourds. La biodistribution de ces nanotubes a été évaluée chez la souris par imagerie nucléaire, suite à leur radiomarquage à l'indium 111, *via* le greffage d'un agent chélatant à leur surface, le DOTA (**fig. 7**). Une élimination complète de ces tubes, par les urines, a été observée au bout de 24 heures après

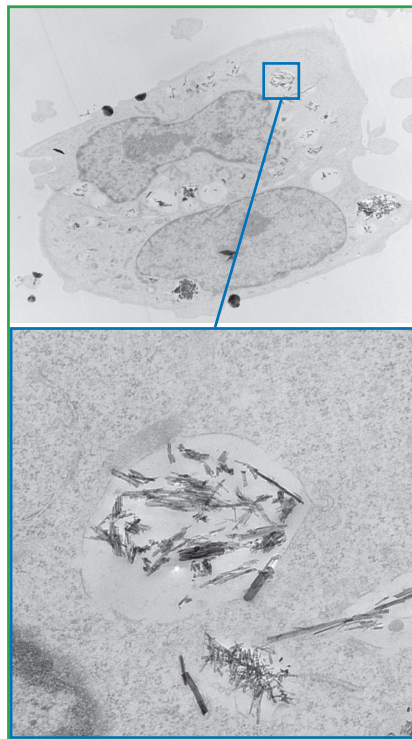


Fig. 6 : Internalisation dans des cellules de nanotubes de titanate.

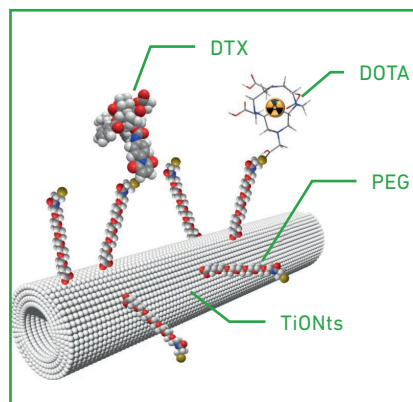


Fig. 7 : Un nouveau nanomédicament à base de nanotubes de titanate.

injection intraveineuse, ouvrant la voie à des possibilités de traitement par voie intraveineuse [8].

4. Des nanoparticules comme vecteurs de médicaments

L'objectif de la nanovectorisation est de concentrer l'agent thérapeutique sur la zone à traiter, ceci afin d'améliorer son efficacité tout en évitant les effets secondaires engendrés par une injection systémique. Les premières nanoparticules développées, appelées **vecteurs de 1^{re} génération** n'étaient pas modifiées en surface (nanoparticules à base de liposomes, de polymères ou d'oxyde de fer), elles se concentraient alors essentiellement au niveau des tissus du système réticulo-endothélial (principalement le foie par opsonisation) [10]. Dans le cas d'un cancer du foie, cette approche révèle tout son intérêt mais dans le cas d'un ciblage vers d'autres tissus, une nouvelle approche doit alors être envisagée. Pour cela, il est nécessaire de rendre ces nanoparticules furtives au foie et de modifier par conséquent leur surface pour limiter le phénomène d'opsonisation. Une solution consiste à greffer des polymères hydrophiles flexibles, comme le polyéthylène glycol, afin de repousser les opsonines notamment par gêne stérique. Ainsi, après injection intraveineuse, ces nanoparticules persistent plus longtemps dans le système sanguin. Les **vecteurs de 2^e génération** étaient nés. Ils permettent, de surcroît, un ciblage passif par effet EPR (*Enhanced Permeability and Retention effect*) des zones tumorales, ou de toute autre pathologie inflammatoire où la perméabilité membranaire est avérée et permet l'accumulation des nanoparticules en leur sein, contrairement aux tissus sains. L'une des équipes pionnières de ce domaine est celle du Professeur Patrick Couvreur de l'Université Paris Sud [10]. Afin d'améliorer encore cette spécificité et de passer la membrane cellulaire, des ligands, permettant une reconnaissance à l'échelle moléculaire *via* des récepteurs situés

Le dossier – Les thérapies du futur

sur les membranes tumorales, ont depuis été greffés à la surface des nanoparticules, les **vecteurs de 3^e génération** ainsi obtenus occupent maintenant le devant de la scène en mettant en œuvre un ciblage actif de la pathologie.

Dans le cas des travaux menés par mon équipe, en collaboration avec le Centre Régional de Lutte contre le Cancer (Centre Georges-François Leclerc à Dijon) et dans la continuité des travaux présentés à la fin du paragraphe 3, nous avons décidé de concentrer un radiosensibilisant, le Docetaxel, au sein même des tumeurs, grâce à son greffage en surface des nanotubes de titanate (**fig. 7**) [8, 11]. Pour faciliter la démarche et envisager des essais cliniques, notre choix s'est alors tourné vers le cancer de la prostate et une injection intratumorale. En effet, malgré des avancées technologiques permettant de délivrer des doses d'irradiation plus importantes sur la prostate, sans compromettre les tissus sains, des cellules radiorésistantes peuvent persister après ces traitements et ainsi provoquer une rechute locale. Afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients, il est indispensable de développer des dispositifs permettant la concentration des agents de chimiothérapie au niveau du site tumoral. Comme déjà énoncé, les nanotechnologies peuvent relever ce défi. Nous avons ainsi pu démontrer, *via* des études précliniques, que les nanotubes de titanate permettent de concentrer au niveau intratumoral des drogues du type des taxanes (**fig. 7**). Les résultats obtenus sont très prometteurs et montrent un retard significatif de la croissance tumorale dans le cas d'études chez la souris [11].

Conclusion

Les nanoparticules sont déjà partout autour de nous : protections solaires, vaccins, colorants d'alimentaires, pollution atmosphérique *etc.* Les nanoparticules sont aussi un formidable espoir thérapeutique. Elles ont déjà fait leurs preuves *via* une cinquantaine de médicaments nanoformulés ou contenant des nanoparticules, principalement en oncologie mais aussi dans divers autres domaines tels que les pathologies cardio-vasculaires, les maladies infectieuses, les soins dentaires, *etc.* [5]. Comme pour n'importe quel médicament, ou plus généralement comme pour toute avancée technologique, la société doit mesurer les risques engendrés face aux bénéfices créés. Notre rôle, en tant que chimistes, est justement de développer des nanomatériaux sources de progrès, pour lesquels les risques engendrés sont évités ou maîtrisés (**fig. 2**).

Remerciements :

Merci au Dr. Julien Boudon pour sa collaboration efficace au quotidien au sein de notre équipe de recherche, aux Dr. Anne-Laure Papa, Lionel Maurizi et Guillaume Thomas (anciens doctorants associés à ces études), à mes étudiants actuels Alexis, Fadoua, Sruthi et Romain, aux collègues dijonnais de l'ICMUB, du CHU de Dijon, du CGFL (département de radiothérapie et plateforme d'imagerie précliniques), de l'INSERM U866 et de la société de biotechnologie NVH Medicinal, partenaires sympathiques de nombreux projets autour des nanobiotechnologies. Un grand merci aussi à nos soutiens financiers : l'UB, le CNRS, le Conseil Régional de Bourgogne-Franche-Comté, la Ligue Contre le Cancer, le CGE Grand-Est, BPI France.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Évaluation des risques liés aux nanomatériaux. Enjeux et mise à jour des connaissances. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective, 2014.
2. GHERARDI R. K, AUTHIER F. J. La myofasciite à macrophages : caractérisation et physiopathologie. *Lupus*, 2012;21:184-189.
3. "Vaccinations, adjuvants et maladies auto-immunes : mythe ou réalité ?", E. GRIMPEL, *Réalités pédiatriques*, 2016.
4. MAURIZI L, PAPA A. L, DUMONT L *et al.* Influence of surface charge and polymer coating on internalization and biodistribution of PEG-modified iron oxide nanoparticles. *J Biomed Nanotechnol*, 2015;11:126-136.
5. Nanomédecine : Des médicaments miniatures qui font le maximum ! LEEM atelier presse, 2014.
6. Site web : ClinicalTrials.gov, consulté le 10 janvier 2017.
7. "Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles", A. JORDAN *et al.* *J. Magn. Magn. Mat.*, 1999;201:413-419.
8. BOUDON J, PAPA A. L, PARIS J *et al.* Titanate Nanotubes as a Versatile Platform for Nanomedicine. *Nanomedicine One Central Press*, 2014.
9. "The radiosensitization effect of titanate nanotubes as a new tool in radiation therapy for glioblastoma: a proof-of-concept", C. MIRJOLET, A. L. PAPA, G. CRÉHANGE, O. RAGUIN, G. TRUC, P. MAINGON, N. MILLOT, *Radioth. Oncol.*, 2013;108:136-142.
10. COUVREUR P. Les nanomédicaments : une approche intelligente pour le traitement des maladies sévères, *La chimie et la santé*, 2010;105.
11. MIRJOLET C, BOUDON J, LOISEAU A *et al.* Docetaxel-titanate nanotubes to improve radiotherapy efficacy for a human prostate cancer model, *Journal of Radiol and Oncol*, soumise en 2017.

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

■ Revues générales

Quelles sont les indications justifiées de la manométrie œsophagienne en pédiatrie ?

RÉSUMÉ : La manométrie permet l'étude de la motricité œsophagienne. Le développement de la manométrie haute résolution, si elle a facilité l'interprétation de cet examen, n'en a pas révolutionné les indications, qui demeurent rares en pédiatrie. A visée diagnostique, la recherche d'achalasie domine les autres étiologies. La manométrie doit aussi faire partie du bilan systématique dans le cadre d'un syndrome de dysmotricité digestive de type pseudo obstruction intestinale chronique (POIC). Dans le cadre du reflux gastro-œsophagien (RGO), la seule indication consensuelle de manométrie est de permettre le bon positionnement d'une sonde de pHmétrie. La place de la manométrie dans la prise en charge et le suivi d'autres pathologies (atrésie de l'œsophage, connectivites...) ne fait pas l'objet d'un consensus.



V. GUINARD-SAMUEL
Centre d'Exploration digestive de l'enfant,
BOULOGNE-BILLANCOURT.
Hôpital Trousseau, PARIS.

La manométrie œsophagienne est un examen fonctionnel, réalisé chez un patient généralement non sédaté, après introduction d'un cathéter (perfusé ou à capteurs solides (*fig. 1*) dans l'œsophage, par voie transnasale).

Cette technique permet de recueillir des tracés de pression étagés, dont le nombre varie de 3 à 36 (manométrie haute-résolution ou MHR). Ces données permettent d'obtenir des informations concernant la qualité du péristaltisme du corps œsophagien, sur la position et

la longueur des sphincters supérieur et inférieur de l'œsophage (respectivement SSO et SIO), et enfin sur le fonctionnement sphinctérien (en particulier relaxation du SIO).

Il s'agit d'un examen invasif, dont le caractère douloureux, mal évalué dans la littérature, ne fait pas de doute. Sa durée habituelle est d'une dizaine de minutes en cas de bonne coopération de l'enfant.

Les indications, en particulier en pédiatrie, sont rares. Retenons d'emblée un principe presque absolu : l'exploration anatomique par réalisation d'une endoscopie digestive haute et d'un transit œso-gastro-duodéal doit précéder la manométrie, lorsque celle-ci est envisagée. À cela deux raisons principales : la rareté des pathologies à "diagnostic manométrique", et, argument plus relatif, le caractère douloureux de cette procédure.

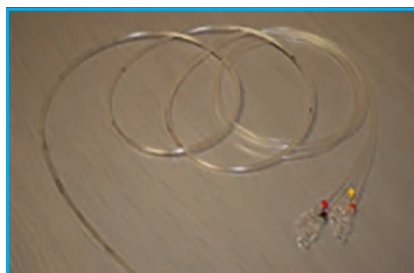


Fig. 1 : Cathéter perfusé de manométrie œsophagienne.

Revue générale

Quels symptômes doivent faire discuter la réalisation d'une manométrie œsophagienne ?

1. Dysphagie et odyndynophagie

La dysphagie comprend toute gêne fonctionnelle à la déglutition, que ce soit dans l'espace oropharyngé ou œsophagien. En particulier, la sensation de blocages œsophagiens est un sous-type de dysphagie. L'odynophagie correspond à une douleur lors de la déglutition, telle qu'on peut en ressentir une au cours d'une simple angine ou lors d'une affection œsophagienne comme l'achalasie.

On distingue classiquement la dysphagie paradoxale qui commence par une dysphagie aux liquides, puis aux solides, évocatrice d'un problème moteur et non d'un obstacle anatomique. En réalité, une dysphagie aux solides de prime abord est fréquente dans l'achalasie.

Il faudra suspecter chez l'enfant une dysphagie dans les situations suivantes : boisson abondante au cours des repas, aversion pour les aliments fibreux, diminution des *ingesta* avec infléchissement pondéral.

En 2016, la dysphagie persistante de l'enfant est très largement dominée par une cause : l'œsophagite à éosinophiles, dont le diagnostic est histologique (donc endoscopique) (**fig. 2**). Pour cette

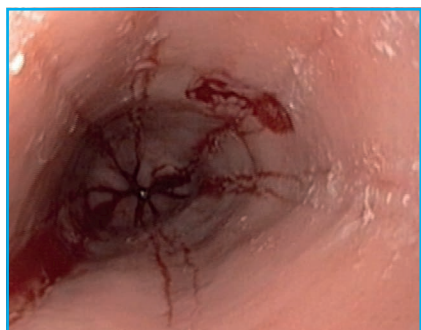


Fig. 2 : Aspect endoscopique dans le cadre d'une œsophagite à éosinophiles (stries longitudinales, dépôts blanchâtres) chez un enfant présentant une dysphagie aux solides.

raison, il est indispensable de réaliser une endoscopie avec biopsies œsophagiennes étagées avant d'envisager une manométrie dans cette indication.

Chez un enfant dysphagique ou odyndynophagique chronique, présentant une normalité de la fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) et du transit œso-gastro-duodénal (TOGD), la manométrie est alors justifiée.

2. Régurgitation d'aliments non digérés

Il s'agit du symptôme le plus typique d'achalasie, mais en pratique les diagnostics les plus fréquents sont le mérycisme (qui reste un diagnostic d'exclusion !), le RGO (sur hernie hiatale en particulier), et l'œsophagite à éosinophiles, en particulier dans les formes du petit enfant. Chez les enfants de moins de 2 ans, ce symptôme peut également révéler une sténose congénitale de l'œsophage (**fig. 3**).



Fig. 3 : TOGD révélant une sténose congénitale à la jonction 1/3 moyen - 1/3 inférieur de l'œsophage, chez un enfant de 16 mois régurgitant ou refusant les solides.

3. Douleur thoracique

La douleur rétrosternale constitue un symptôme classique d'achalasie. Cependant, c'est l'endoscopie qui apporte ici encore la plupart des diagnostics : œsophagite peptique en particulier. Les causes cardiaques, d'emblée évoquées chez l'adulte, sont exceptionnelles chez l'enfant et doivent être discutées au cas par cas.

4. Épisodes d'inhalation

Les épisodes d'inhalation répétés peuvent faire évoquer, chez un enfant sans pathologie neurologique connue, une achalasie. Une toux nocturne liée à des inhalations itératives peut être observée dans cette pathologie, rarement de façon isolée.

5. Impaction alimentaire

Les épisodes d'impactions alimentaires sont dominés chez le grand enfant par l'œsophagite à éosinophiles, et chez le petit enfant par les sténoses congénitales.

En cas d'impaction non résolutive après boisson abondante, une mobilisation ou une extraction de l'aliment sera réalisée en urgence par voie endoscopique. L'endoscopie permettra de poser le diagnostic de la pathologie sous-jacente. La manométrie, là encore, ne sera réalisée qu'en deuxième ligne.

Achalasie primitive de l'œsophage

L'achalasie est un trouble moteur de l'œsophage d'étiologie imprécisément connue. L'âge médian de survenue chez l'enfant est de 8 ans. Les symptômes évocateurs sont repris dans le **tableau I** [1]. Le traitement comporte trois volets : médicamenteux (décevant), endoscopique par dilatation pneumatique, chirurgical (myotomie de Heller). La myotomie per endoscopique n'est pas encore réalisée chez l'enfant.

Symptômes évocateurs d'achalasie
Dysphagie / anorexie
Régurgitation d'aliments non digérés
Douleur rétrosternale récurrente
Toux nocturne / pneumopathies d'inhalation
Infléchissement pondéral

Tableau I : Signes cliniques d'achalasie de l'œsophage.

Le diagnostic formel est manométrique (*fig. 4*):

- défaut de relaxation du SIO après déglutition d'eau (relaxation < 75 %);
- anomalie du péristaltisme du corps œsophagien;
- éventuelle hypertonie du SIO.

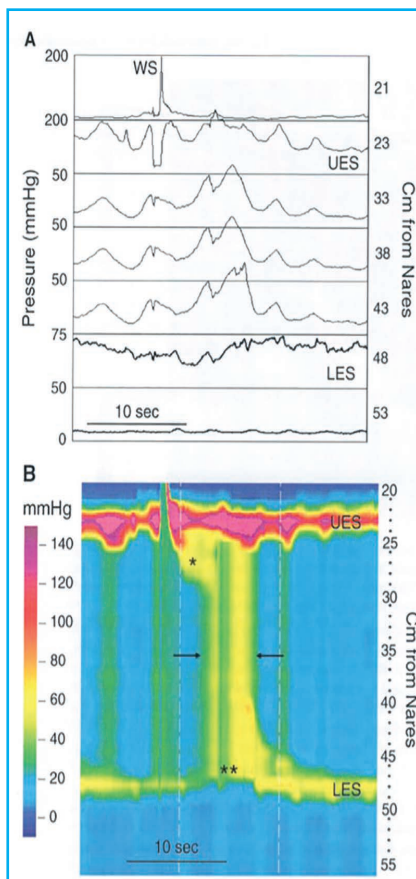


Fig. 4 : Profil manométrique d'un patient atteint d'achalasie, enregistré en MHR: en tracé conventionnel, contraction synchrone du corps œsophagien sans péristaltisme, hypertonie du SIO, défaut de relaxation de celui-ci. Aspect du tracé en affichage MHR, qui permet une approche plus anatomique et immédiate (source: *Color Atlas of high resolution manometry*, Springer 2009).

POINTS FORTS

- La manométrie est généralement réalisée après une FOGD avec biopsies.
- La principale indication est la recherche d'achalasie, dont il faut connaître la sémiologie.
- La manométrie œsophagienne présente un intérêt diagnostique dans les suspicions de POIC.
- Il existe peu voire pas de place pour la manométrie dans la prise en charge du RGO.
- Il s'agit d'un examen invasif réalisé sans réelle sédation.

L'endoscopie et le TOGD, qui répétons-le, auront été réalisés auparavant, permettent parfois d'orienter le diagnostic: ressaut au passage du cardia par l'endoscope, stase alimentaire du bas œsophage en endoscopie, dilatation œsophagienne suivi d'un aspect en queue de radis de la région du cardia (TOGD). Ces anomalies peuvent être absentes dans environ 10 % des cas [2].

En pratique, la manométrie sera réalisée rapidement:

- en cas de présentation clinique typique, avec par exemple une toux nocturne, un amaigrissement ou une douleur thoracique récidivante;
- en cas d'éléments évocateurs sur FOGD et TOGD;

Dans les cas de régurgitations ou dysphagies modérées, la persistance sur plusieurs semaines ou l'aggravation des symptômes poseront l'indication.

Signalons enfin la triade clinique du syndrome d'Allgrove ou triple-A: achalasie, alacrymie, maladie d'Addison.

Dans le cadre d'une achalasie confirmée, la manométrie haute-résolution semble prometteuse pour sélectionner le traitement adéquat à chaque patient, en fonction de son profil manométrique (achalasie de type I, II ou III) [3].

Connectivites

Chez l'adulte, 66 % [4] à 90 % [5] des patients atteints de sclérodermie systémique présentent une atteinte œsophagienne, dont les caractéristiques manométriques sont une diminution de l'amplitude des contractions de l'œsophage dans sa partie distale et une diminution de la pression basale du SIO. Néanmoins, ces anomalies ne sont pas spécifiques et peuvent être observées dans le cadre d'un simple RGO.

Les recommandations de 2005 (non réactualisées depuis) de l'American Gastroenterology Association [5] ne recommandent pas d'évaluation systématique des patients atteints ou suspects de sclérodermie. En particulier, l'intérêt diagnostique de la manométrie semble extrêmement restreint dans ce contexte.

La sclérodermie juvénile, exceptionnelle, peut se manifester chez l'enfant par une atteinte œsophagienne, peu spécifique [6]: défaut de relaxation du SIO comme dans l'achalasie primitive, hypopéristaltisme, hypotonie ou au contraire hypertonie du SIO. Ces anomalies ne sont jamais diagnostiques.

Ainsi, la manométrie œsophagienne a un rôle modeste dans l'évaluation des

■ Revues générales

patients atteints de connectivites. Sa réalisation sera discutée au cas par cas au sein d'équipes spécialisées.

■ Atrésie de l'œsophage

La dysphagie est un symptôme concernant jusqu'à un patient sur deux opéré d'atrésie de l'œsophage [7]. Une analyse de 35 patients pédiatriques [8] a retrouvé des anomalies manométriques dans 100 % des cas. Pourtant le PNDS de 2008 édité par la Haute Autorité de Santé n'a pas retenu la réalisation de la manométrie œsophagienne comme examen recommandé dans le suivi des patients. L'intérêt de la manométrie reste à préciser dans ce cadre.

■ Syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC)

Une étude de cohorte récente par l'équipe de Beaujon [8] a révélé une haute prévalence des troubles de la motricité œsophagienne chez des patients adultes suivis pour POIC. Ces anomalies touchent ¾ des patients explorés, et sont majoritairement constituées d'un hypopéristaltisme diffus. Des résultats similaires avaient été constatés sur une série pédiatrique de 19 patients [9].

La manométrie œsophagienne fait donc partie d'une évaluation raisonnable, à visée diagnostique, pour tout patient suspect de POIC, indication mentionnée dans les recommandations pédiatriques de 1997 [10]. La place de cet examen dans le suivi d'un patient atteint de POIC confirmée est à discuter au cas par cas.

■ Reflux gastro-œsophagien

Il n'existe pas d'indication à réaliser une manométrie pour le diagnostic positif ou le suivi d'un RGO [10], sauf doute diagnostique (par exemple en

cas d'échec du traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [11]. Il n'y a pas non plus de justification à réaliser une manométrie préopératoire systématique chez l'enfant en cas de geste chirurgical anti-RGO. Du reste, la prise en charge chirurgicale du RGO de l'enfant est devenue rare depuis l'avènement des IPP.

■ Mise en place d'une sonde de pHmétrie

Les résultats d'une pHmétrie sont influencés par le positionnement de la sonde. Une étude chez l'adulte a objectivé une variation de sensibilité dans le diagnostic de RGO du simple au double selon un positionnement à 5 cm du cardia vs 3 cm [11].

Chez l'enfant, un consensus ESPGHAN de 2012 [12] suggère la vérification de la position de la sonde par une des méthodes suivantes : radiographie thoracique (position : 2 vertèbres au dessus du diaphragme), ou manométrie œsophagienne afin de déterminer la position du SIO par rapport aux narines. Un positionnement à environ 87 % de la longueur œsophagienne (soit environ 3 à 5 cm) est conseillé. Certains [13] ont en effet montré que le positionnement basé sur des équations mathématiques en fonction de la taille de l'enfant entraîne des variations de position, avec en moyenne une surestimation de 3 cm de la longueur œsophagienne en utilisant l'équation de Strobel ($L = 0,252 \times \text{taille} + 5 \text{ cm}$) par rapport à la mesure manométrique. Des équations alternatives ont été proposées ($L = 0,216 \times \text{taille} + 7,13 \text{ cm}$).

Plus récemment [14], une formule simplifiée a été mise au point : $0,2 \times \text{taille} + 3,2 \text{ cm}$ (donnant la longueur d'insertion et non la longueur totale de l'œsophage). Cette équation permet un positionnement correct dans plus de 70 % des cas (par rapport à la radiographie), ce qui peut être jugé satisfaisant en pratique.

Ainsi, dans un monde idéal, toute pHmétrie devrait être placée après détermination manométrique de la position du SIO, mais il semble difficile. Lors d'examen, il semble difficile d'imposer cette procédure douloureuse de façon systématique. L'alternative d'une radiographie systématique impose une irradiation et alourdit la procédure.

En pratique clinique, l'utilisation des équations d'approximation de la longueur œsophagienne est adoptée par la majorité des centres.

■ Conclusion

En pratique, la réalisation d'une manométrie œsophagienne est indiscutable en cas de suspicion clinique d'achalasie de l'œsophage. Les autres indications à retenir sont les suivantes :

- suspicion de syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique ;
- dysphagie dans un contexte de sclérodermie ou connectivites mixtes ;

La manométrie est à discuter dans les cas suivants :

- enfants opérés d'atrésie de l'œsophage, en particulier dysphagiques ;
- RGO résistant aux traitements.

Les examens morphologiques doivent précéder la réalisation de la manométrie.

BIBLIOGRAPHIE

1. FRANKLIN AL, PETROSYAN M, KANE TD. Childhood achalasia: A comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. *World J Gastrointest Endosc*, 2014;6(4):105-111.
2. VIOLA S, GOUTET JM, AUDRY G *et al.* [Clinical profile and long-term outcome in children with esophageal achalasia]. *Arch Pediatr*, 2005;12(4):391-396.
3. TORRESAN F, IOANNOU A, AZZAROLI F *et al.* Treatment of achalasia in the era of high-resolution manometry. *Ann Gastroenterol*, 2015;28(3):301-308.

4. LUCIANO L, GRANEL B, BERNIT E *et al.* Esophageal and anorectal involvement in systemic sclerosis: a systematic assessment with high resolution manometry. *Clin. Exp. Rheumatol*, 2016.
5. PANDOLFINO JE, KAHRILAS PJ, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology*, 2005;128(1):207-208.
6. GUARISO G, CONTE S, GALEAZZI F *et al.* Esophageal involvement in juvenile localized scleroderma: a pilot study. *Clin. Exp. Rheumatol*, 2007;25(5):786-789.
7. RAYAN M, ALLEGAERT K, OMARI T, ROMMEL N. Dysphagia in Children with Esophageal Atresia: Current Diagnostic Options. *Eur J Pediatr Surg*, 2015;25(4):326-332.
8. TONG S, MALLITT K-A, KRISHNAN U. Evaluation of Gastroesophageal Reflux by Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Monitoring and Esophageal Motility Patterns in Children with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg*, 2015.
9. Anon. PNDS atrésie de l'oesophage_WEB2 - pnds_atresie_oesophage_web.pdf. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds_atresie_oesophage_web.pdf, 2016.
10. BOIGE N, FAURE C, CARGILL G *et al.* Manometrical evaluation in visceral neuropathies in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*, 1994;19(1):71-77.
11. GILGER MA, BOYLE JT, SONDEIMER JM *et al.* A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Indications for pediatric esophageal manometry. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*, 1997;24(5):616-618.
12. Anon. MPG_Editorial_49(4).indd - FINAL - JPGN GERD guideline.pdf. <http://www.naspgan.org/files/documents/pdfs/position-papers/FINAL%20-%20JPGN%20GERD%20guideline.pdf>, 2016.
13. FELIX VN, YOGI I, SENDAY D *et al.* Discussing the influence of electrode location in the result of esophageal prolonged pH monitoring. *BMC Gastroenterology*, 2014;14:64.
14. WENZL TG, BENNINGA MA, LOOTS CM *et al.* Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*, 2012;55(2):230-234.

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

VOTRE OTOSCOPIE FACILITÉE

AUDIBABY
De 0 à 3 ans

AUDISPRAY
De 3 à 12 ans **JUNIOR**



UNE OREILLE PROPRE

1/2 DOSETTE PAR OREILLE
1 FOIS PAR SEMAINE

BOITE DE 10 UNIDOSES DE 2ML



2 BRUMISATIONS PAR OREILLE
2 FOIS PAR SEMAINE

ENRICHIE EN GLYCEROL

I Revues générales

Comment distinguer un syndrome polyuro-polydipsique pathologique d'une simple potomanie ?

RÉSUMÉ : Le syndrome polyuro-polydipsique nécessite un interrogatoire précis et un bilan biologique simple qui permettent souvent de distinguer un diabète insipide avec un défaut de l'axe osmorécepteur/hypothalamus/ADH/tube collecteur, un diabète sucré ou une potomanie. En cas de diabète insipide ou sucré, les réveils nocturnes pour boire sont fréquents et la quantité d'eau ingérée importante, parfois plusieurs litres. En cas de potomanie, ces réveils sont exceptionnels et la quantité des boissons la nuit est faible ou absente. Très souvent, des doutes persistent et le seul moyen de faire un diagnostic fiable est de procéder à un véritable test de restriction hydrique en milieu hospitalier.

Parmi les diabètes insipides, on distingue la forme centrale (défaut de production d'ADH) de la forme rénale (défaut de récepteur d'ADH, d'aquaporine-2 ou une dysplasie rénale avec une dysfonction de la partie distale des tubules). Une échographie rénale est essentielle pour diagnostiquer une pathologie du tissu rénal comme l'hypoplasie dysplasie rénale ou la néphronophtise.

En cas de suspicion de diabète insipide, les troubles de concentration urinaire peuvent être dangereux et nécessitent principalement un accès libre à l'eau en dehors du traitement spécifique. Le diabète insipide rénal peut nécessiter un apport en eau par gastrostomie pendant la nuit, surtout pendant la petite enfance.



J.-D. DELBET, T. ULINSKI

Service de Néphrologie et de Dialyse pédiatrique,
Hôpital Armand Trousseau, PARIS.
Inflammation Immunopathology Biotherapy
Department, Université Pierre et Marie Curie, PARIS.

Le syndrome polyuro-polydipsique (SPP) est un motif de consultation fréquent en pédiatrie. Il s'agit du mode de présentation classique du diabète insipide (DI). Le diabète insipide est l'incapacité de l'organisme à concentrer les urines, entraînant une polyurie et une polydipsie compensatrice.

Le SPP nécessite un interrogatoire précis, un examen clinique rigoureux et un bilan paraclinique de débrouillage systématique car même si le DI est une pathologie rare avec une incidence d'1 cas sur 25 000 [1], sa potentielle gravité impose soit son diagnostic certain soit son élimination formelle.

En effet, si le mécanisme de la soif est altéré ou que l'accès à l'eau est limité,

la polyurie peut se révéler dangereuse et provoquer hypernatrémie et déshydratation.

L'objectif de l'approche diagnostique est donc de différencier une polydipsie secondaire, c'est-à-dire adaptée à la polyurie dont les causes et le retentissement sont potentiellement graves pour l'enfant ; d'une polydipsie primaire ou potomanie responsable de la polyurie.

Rappels physiologiques

1. Concept de l'osmolalité

La balance hydrique de l'organisme est physiologiquement à l'équilibre. La soif et l'élimination rénale d'eau libre sont les 2 processus employés par notre

corps pour maintenir son homéostasie hydrique. Une osmolalité plasmatique constante constitue son principal objectif.

L'osmolalité plasmatique est la concentration de particules osmotiques (osmoles) contenues dans un litre de plasma (mOsm/L). Les particules osmotiques du plasma sont toutes celles osmotiquement actives c'est-à-dire ne pouvant pas traverser la membrane cellulaire : il s'agit essentiellement du sodium, qui contrairement à l'eau, diffuse librement à travers les membranes cellulaires par des canaux à eau. C'est la différence d'osmolarité entre deux milieux, ici de part et d'autre de la membrane cellulaire, qui va définir un gradient osmotique. L'eau va suivre ce gradient osmotique pour aller de l'endroit le "moins concentré" vers le "plus concentré".

En situation non pathologique, elle est de 290 ± 5 mosmol/kg d'H₂O. Son principal déterminant est la natrémie, l'osmolalité plasmatique étant estimée par la formule : $(2 \times \text{Na}^+) + \text{glucose} + \text{urée}$.

Une osmolalité plasmatique trop élevée provoque une sortie d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire et donc une déshydratation intracellulaire. Une baisse de l'osmolalité va provoquer le mouvement inverse et une hyperhydratation intracellulaire [2].

2. Rôle de l'ADH

Pour ajuster cette balance avec précision, notre organisme dispose d'un messager : l'hormone antidiurétique (ADH), également appelée AVP (arginine-vasopressine), et d'un organe effecteur : le rein.

La fonction de l'ADH consiste à augmenter la perméabilité à l'eau des cellules épithéliales des tubes collecteurs rénaux, elle permet ainsi de réabsorber l'eau libre de l'urine vers le compartiment sanguin faisant ainsi augmenter l'osmolalité urinaire et diminuer l'osmolalité sanguine.

L'ADH est produite dans l'hypothalamus et sécrétée dans l'organisme par la posthypophyse. Le principal stimulus pour la sécrétion d'ADH est l'augmentation de l'osmolalité. Celle-ci est détectée par les osmorécepteurs. Les osmorécepteurs sont des récepteurs situés dans la partie antérieure de l'hypothalamus qui détecte les variations de l'osmolalité plasmatique et transmet l'information à l'hypothalamus [3]. Lorsque l'osmolalité plasmatique augmente, l'excitation des osmorécepteurs provoque la sécrétion d'ADH au niveau posthypophysaire. À noter, qu'une baisse importante de la volémie (entre 10 et 15 %), détectée cette fois-ci par les barorécepteurs, stimule également la sécrétion d'ADH [4].

Une fois produite par le système nerveux central, l'ADH, dissociée de sa protéine de transport, se fixe sur son récepteur V2 de la membrane basolatérale des cellules principales rénales du tube collecteur distal [5]. L'activation de ce récepteur va permettre l'insertion dans la membrane apicale des canaux à eau (aquaporine 2) et ainsi l'augmentation de la perméabilité tubulaire à l'eau [6].

Bien qu'il existe des variations individuelles, l'ADH est habituellement détectable pour une concentration de sodium au-dessus de 135 mmol/L, et augmente linéairement avec l'augmentation de la natrémie [7]. Quand la natrémie s'élève au-dessus de 145 mmol/L, le taux d'ADH est normalement suffisamment élevé pour concentrer les urines au maximum.

3. Gradient cortico-médullaire

Cependant, cette ouverture des canaux à eau n'est pas suffisante pour concentrer l'urine. Le passage effectif de l'eau n'est possible que si elle est "attirée" vers un milieu contenant plus d'osmoles que l'urine : l'interstitium de la médulla rénale. Celui-ci doit donc être riche en osmoles et relativement pauvre en eau.

Cet enrichissement en osmole est le rôle de la branche ascendante de l'anse

de Henlé, seule à être munie de canaux perméables au sodium mais imperméables à l'eau. Il se crée de cette manière une forte concentration osmotique au sein de l'interstitium médullaire rénal. Ainsi, quand l'urine va s'écouler à travers la médulla rénale au niveau des tubules collecteurs munis de canaux à eau (aquaporine 2), elle va se concentrer en s'équilibrant osmotiquement avec l'*interstitium*.

Ce mécanisme est déterminant pour l'homéostasie hydrique de notre organisme. En effet, le sang filtré par le glomérule, quittant le tube proximal est iso-osmotique au plasma. Les apports hydriques et osmotiques étant très variables, l'élimination d'une urine iso-osmotique est rarement adéquate. La réabsorption de NaCl sans eau dans la portion médullaire ascendante large de l'anse de Henlé induit une hyperosmolarité dans l'interstitium médullaire et l'ADH permet la modification finale de la concentration des urines dans le tube collecteur [8].

Ainsi, un DI centrale c'est-à-dire une insuffisance de sécrétion de l'ADH par l'antéhypophyse, un DI néphrogénique c'est-à-dire une anomalie de fonctionnement des récepteurs V2, des aquaporines 2, ou avec une définition élargie toutes atteintes tubulaires rénales empêchant la formation du gradient cortico-médullaire va entraîner une polyurie hypotonique. Le seul moyen de l'organisme pour prévenir l'hyperosmolalité et la déshydratation est d'augmenter les apports hydriques en stimulant la soif, établissant le SPP.

4. Polyurie osmotique

Un autre mécanisme entraînant un SPP est la polyurie osmotique. L'interstitium médullaire a une concentration maximale de 1 200 mosmol/L, ainsi la concentration urinaire maximale est aussi de 1 200 mosmol/L. Donc si la charge osmotique à éliminer par notre rein augmente considérablement, par exemple à 3 600 mosmol/jour, nous

■ Revues générales

devrons produire $3600/1200 = 3$ litres d'urines par jour, nous sommes à nouveau dans une situation de SPP mais cette fois-ci avec des urines concentrées.

■ Conduite à tenir devant un syndrome polyuro-polydipsique

Il convient en premier lieu de confirmer le SPP. La polyurie est définie par une diurèse supérieure à 2 litres/m²/jour soit 150 mL/kg/jour chez le nouveau-né, 100 à 110 mL/kg/jour chez enfant de moins de 2 ans et 40 à 50 mL/kg/jour chez l'enfant de plus de 2 ans.

1. Interrogatoire

L'interrogatoire permet tout d'abord d'éliminer une pollakiurie, qui correspond à une augmentation de la fréquence des mictions avec un volume urinaire normal.

Il doit faire préciser l'âge d'apparition et le caractère brutal ou progressif. La soif nocturne et une perte de poids sont en faveur d'une cause organique. La nycturie est fréquente et invalidante (énurésie chez l'enfant).

Certains antécédents médicaux peuvent orienter le diagnostic étiologique : antécédents de chirurgie ou traumatisme crânien, trouble psychologique.

2. Examen clinique

L'examen clinique doit rechercher des signes de déshydratation intracellulaire (troubles neurologiques, soif intense, sécheresse des muqueuses) ou extracellulaire (pli cutané, hypotension orthostatique, tachycardie), insister sur l'examen neurologique à la recherche de signe faisant évoquer un DIC secondaire comme l'altération du champ visuel ou des céphalées et évaluer la croissance staturo-pondérale.

Le tableau clinique correspondant aux diabètes insipides congénitaux (qu'il

soit central ou périphérique) est particulier. Le diagnostic est porté chez des enfants présentant des épisodes de déshydratation et d'hyperthermie à répétition dès les premières semaines de vie. Lorsque le diagnostic n'est pas fait rapidement, un retard mental et physique peut s'observer, secondaire à l'hypoperfusion artérielle cérébrale et des autres organes qui s'associe aux épisodes de déshydratation sévères non traités.

3. Bilan paraclinique

Le bilan biologique comprend la mesure de l'osmolalité sanguine, l'estimation de la fonction rénale avec urée sanguine et créatininémie, un ionogramme sanguin avec la mesure de la glycémie, de la natrémie, de la kaliémie et de la calcémie.

Un bilan urinaire est associé avec la mesure de l'osmolalité urinaire et recherche de glycosurie. Ce premier bilan permet de s'assurer de l'absence d'hyperglycémie, responsable de polyurie osmotique ou de troubles ioniques comme une hypercalcémie ou une hypokaliémie pouvant être à l'origine d'un DI néphrogénique.

Si le contexte est évocateur, une échographie rénale peut également être prescrite à la recherche d'altération du parenchyme rénale. Dans les situations de diabète insipide chronique, on peut également observer une augmentation du volume de la vessie et une dilatation des voies urinaires.

Une osmolalité sanguine > 300 mosmol/kg associée à une osmolalité urinaire < 300 mosmol/kg est fortement évocatrice d'un DI. À l'inverse, une osmolalité urinaire > 600 mosmol/kg est incompatible avec un diagnostic de DI.

Néanmoins, les patients, y compris les nourrissons, parviennent à compenser leur polyurie par augmentation de leurs apports liquidiens et ainsi maintenir un état euvolémique, l'hypernatrémie ne se

développe qu'en cas de non accès à l'eau (hypodipsie). La natrémie a tendance à être dans les limites supérieures de la normale, à l'inverse des cas de polydipsie primaire où la natrémie est typiquement dans des normes inférieures. Une hyponatrémie dysosmogène manifeste (intoxication à l'eau) est extrêmement rare car la capacité rénale d'éliminer l'eau libre peut atteindre 20 litres par jour dans une telle situation.

L'épreuve diagnostique permettant de trancher est le test de restriction hydrique.

■ Le test de restriction hydrique

Il doit se faire en milieu hospitalier sous surveillance. Il étudie le pouvoir de concentration des urines après un arrêt total des liquides. Le test sera interrompu en cas de mauvaise tolérance hémodynamique, perte de poids > 5 %, hypernatrémie > 150 mmol/L ou en cas de normalisation ou stabilisation de l'osmoU à 2 heures d'intervalle. Si l'osmoU se normalise (> 750 mOsm/L), il s'agit d'une polydipsie primaire. Si l'osmoU reste inférieure à 300 mOsm/L, il s'agit d'un diabète insipide. Dans ce cas, on réalise une injection d'analogue de l'ADH : le desmopressine pour différencier le diabète insipide central (augmentation de l'osmoU) et le diabète insipide néphrogénique (pas d'augmentation de l'osmoU). L'interprétation du test est souvent difficile, car on peut observer une augmentation modérée de l'osmoU (entre 300 et 750 mOsm/L) en cas de polydipsie primaire ou de diabète insipide incomplet. On pourra alors s'aider par un dosage de l'ADH plasmatique.

■ Étiologies

1. Polydipsie primaire ou potomanie ou polydipsie psychologique

Il s'agit d'un apport liquidien excessif sans pathologie décelable dans la

région hypothalamo-hypophysaire, responsable d'une polyurie. Cette polydipsie est secondaire à un trouble du comportement chez le petit enfant ou d'une mauvaise habitude prise par l'enfant ou ses parents (utilisation d'un biberon d'eau comme 'doudou'...). L'examen clinique est normal. Lors du test de restriction hydrique, la diurèse diminue avec une concentration progressive des urines, sans perturbation de la natrémie et avec une bonne tolérance clinique. Cependant, il existe une certaine résistance à l'ADH (dans les premières heures) en cas de potomanie chronique et la réponse au test de restriction ne peut être que partielle. En effet, la polydipsie diminue l'osmolalité plasmatique et la natrémie ce qui diminue la sécrétion d'ADH [9]. Il est souvent nécessaire de répéter ce test ou de réaliser une injection de desmopressine pour différencier la potomanie du DI.

2. Diabète insipide central (DIC)

Il est secondaire à un déficit central en ADH. Il s'exprime par une polyurie hypotonique ($\text{osmoU} < 300 \text{ mOsm/L}$). Le début est souvent brutal. Ces enfants présentent une soif impérieuse, persistante la nuit, génératrice d'angoisse lorsque l'accès à l'eau est difficile. Lors du test de restriction hydrique, la polyurie persiste, malgré l'hypernatrémie et l'osmolalité urinaire reste basse. L'injection de desmopressine (0,2-0,4 mg sc ou iv) corrige le déficit en ADH et fait chuter la diurèse, avec une augmentation de l'osmolalité urinaire. En cas de déficit complet en ADH, l'osmolalité urinaire est supérieure à 750 mOsm/L. Mais le DIC est souvent incomplet et la réponse au test est partielle (osmoU entre 300 et 750 mOsm/L). Le taux sanguin d'ADH est toujours bas.

La cause du déficit en ADH peut être génétique (mutation du gène de l'ADH) ou acquise (idiopathique, auto-immune, secondaire à des lésions hypothalamo-hypophysaire, traumatique, postopératoire, tumorale, ischémique,

POINTS FORTS

- Devant un syndrome polyuro-polydipsique, il faut avant tout penser à un diabète insipide, un diabète sucré et une potomanie.
- L'interrogatoire est l'outil diagnostique n° 1 afin de savoir s'il existe des réveils nocturnes pour boire ; la nuit est considérée comme un "test de restriction naturel". En cas de doute, un véritable test de restriction doit être fait en milieu hospitalier sous surveillance étroite.
- Parmi les diabètes insipides, on distingue la forme centrale (défaut de production d'ADH) de la forme rénale (défaut de récepteur d'ADH, d'aquaporine-2 ou une dysplasie rénale avec une dysfonction des parties distales des tubules).
- Le trouble de concentration urinaire en cas de diabète insipide peut être dangereux et nécessite principalement un accès libre à l'eau.
- En cas de potomanie, les réveils nocturnes pour boire sont très rares et la prise en charge doit intégrer un(e) psychologue ou une équipe de pédopsychiatrie.

granulomatose, infectieuse). La réalisation d'une IRM cérébrale s'impose pour rechercher une anomalie de la posthypophyse ou de la tige pituitaire. Le DIC peut être isolé ou associé à une insuffisance antéhypophysaire [10]. Le traitement du DIC repose essentiellement sur la substitution hormonale. La molécule de choix est la desmopressine qui est un analogue synthétique de l'ADH avec un effet antidiurétique puissant, mais sans activité vasopressive. Le principal risque du traitement est une hyponatrémie en cas d'inadéquation entre la prise de desmopressine et les apports hydriques [11].

3. Diabète insipide néphrogénique (DIN)

Il est caractérisé par une insensibilité rénale à l'ADH. Il s'agit d'une polyurie hypotonique ($\text{osmoU} < 300 \text{ mOsm/L}$). Lors du test de restriction hydrique, la polyurie persiste et l'osmoU reste basse. L'injection de desmopressine est inefficace. L'ADH est haute, appropriée à l'osmoU.

On distingue les causes héréditaires des causes acquises. Les données de

biologie moléculaire ont permis de différencier les DIN héréditaires liés à des mutations dans le gène AVPR2 codant pour le récepteur V2 de l'ADH de transmission récessive liée à l'X, de ceux dus à des mutations du gène de l'aquaporine-2 de transmission autosomique récessive ou autosomique dominante [12]. Parmi les causes de DIN acquis, on retrouve des troubles ioniques comme l'hypercalcémie et l'hypokaliémie et des causes toxiques (lithium, déméclocycline, amphotéricine B, méthoxyflurane, diphénylhydantoïne, nicotine, alcool) [13].

À ce jour, le traitement du DIN reste symptomatique, le but étant d'éviter une déshydratation chronique ou des épisodes de déshydratation aiguë chez des enfants dont les apports peuvent aller jusqu'à 250 mL/kg/jour. Il faut tout d'abord limiter la charge osmotique de l'alimentation. L'utilisation de diurétiques thiazidiques (comme l'hydroxychlorothiazide) permet, par la diminution du volume extracellulaire, une diminution du débit de filtration glomérulaire ce qui entraîne une augmentation de la réabsorption

■ Revues générales

proximale de sodium réduisant ainsi le flux tubulaire distal d'urine et donc la diurèse [14].

L'indométacine, qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien, permet la vasoconstriction de l'artériole afférente, une diminution du débit de filtration glomérulaire et donc par le même mécanisme une diminution du flux tubulaire distale [15]. La mise en place et la surveillance de ces traitements sont réalisées en milieu de néphrologie pédiatrique spécialisé.

4. Absence du gradient cortico-médullaire

Nous l'avons vu, l'absence de gradient cortico-médullaire va empêcher une réabsorption d'eau suffisante pour concentrer les urines et entraîner ainsi une polyurie. Les causes sont diverses : insuffisance rénale aiguë ou chronique (néphronophytose, néphrite interstitielle, polykystose rénale), uropathie chronique et (plus rarement) les pathologies provoquant une altération de la médullaire rénale (drépanocytose, sarcoïdose, hypercalcémie, hypokaliémie, malnutrition protéique) [13].

5. Polyurie osmotique

Elle est définie par une élimination osmotique urinaire supérieure à la charge osmotique standard ($> 900 \text{ mOsm/L}$), secondaire à une augmentation primitive des apports osmotiques. Elle est le plus souvent secondaire à un diabète sucré. Les autres causes de polyurie osmotique sont dues à des apports exogènes d'osmoles (mannitol, sel, bicarbonates...). Dans ces cas, le mécanisme de concentration des urines est fonctionnel mais la

charge à éliminer est tellement importante qu'elle entraîne une polyurie.

■ Conclusion

Faire la différence entre une potomanie et un DI est souvent possible par l'interrogatoire avec une absence de réveil nocturne pour boire dans la majorité des patients potomanes, la nuit étant un "test de restriction naturel". En cas de doute, l'exploration principale est le test de restriction en journée en milieu hospitalier. La prise en charge des différentes formes de DI est réservée aux services avec une expérience en néphrologie pédiatrique et/ou endocrinologie pédiatrique. La potomanie doit être prise en charge en collaboration avec un(e) psychologue clinicien(ne).

BIBLIOGRAPHIE

1. DI IORGI N, NAPOLI F, ALLEGRI AEM *et al.* Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatrics*, 2012;77:69-84.
2. STERN RH. Disorders of plasma sodium-causes, consequences, and correction. *N Engl J Med*, 2015;372:55-65.
3. BOURQUE CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci*, 2008;9:519-531.
4. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol*, 1979;236:321-332.
5. BICHET D. Physiopathology of hereditary polyuric states: a molecular view of renal function. *Swiss Med Wkly*, 2012; <http://doi.emh.ch/smw.2012.13613>
6. HARRIS HW, STRANGE K, ZEIDEL ML. Current understanding of the cellular biology and molecular structure of the antidiuretic hormone-stimulated water transport pathway. *J Clin Invest*, 1991;88:1-8.
7. BALANESCU S, KOPP P, GASKILL MB *et al.* Correlation of Plasma Copeptin and Vasopressin Concentrations in Hypo-, Iso-, and Hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:1046-1052.
8. MORIN D. Pathologies du récepteur V2 de la vasopressine : diabète insipide néphrogénique congénital et syndrome d'antidiurèse inappropriée néphrogénique. *Néphrologie Thérapeutique*, 2014;10:538-546.
9. DURR JA, HOGGARD JG, HUNT JM *et al.* Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N Engl J*, 1987;316:1070-1074.
10. DABROWSKI E, KADAKIA R, ZIMMERMAN D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016;30:317-328.
11. VANDE WALLE J, STOCKNER M, RAES A *et al.* Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf*, 2007;2:232-238.
12. VARGAS-POUSSOU R, FORESTIER L, DAUTZENBERG MD *et al.* Mutations in the vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 genes in 12 families with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol JASN*, 1997;8:1855-1862.
13. BOCKENHAUER D, BICHET DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:576-588.
14. KNOERS N, MONNENS LA. Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr*. 1990;117:499-502.
15. KIM G-H, CHOI NW, JUNG J-Y *et al.* Treating lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus with a COX-2 inhibitor improves polyuria via upregulation of AQP2 and NKCC2. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008;294:702-709.

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

■ Revues générales

La consultation en psychologie infantile

RÉSUMÉ : La démarche de consulter un psychologue pour son enfant est un acte qui tend à se normaliser dans notre société européenne. La famille a été orientée soit par son médecin de famille, le pédiatre, la maîtresse, soit de sa propre initiative en parlant avec d'autres parents. Ainsi, ont-ils eu connaissance qu'un professionnel pouvait les aider dans leurs difficultés. L'enfant peut également suivre une rééducation orthophonique ou psychomotrice, et ces professionnels savent évaluer finement l'indication de pertinence d'une consultation psychologique.



S. SFEZ

Psychologue clinicienne, psychanalyste, expert
près la cour d'appel de Versailles,
Cabinet de psychologie de l'enfant et de
l'adolescent, BOULOGNE-BILLAN COURT.

On ne reçoit jamais un enfant seul, car cela n'existe pas. On va le recevoir avec ses partenaires, le père et la mère. Si un seul se présente à la consultation, il est de bon ton d'inviter l'autre parent pour le rendez-vous suivant. Certains vont recevoir les parents dans un premier temps, afin de leur laisser tout loisir de s'exprimer sans inhibition. Certains le souhaitent, mais dans ma formation classique des professeurs Serge Lebovici et Bernard Golse, j'ai gardé l'habitude de recevoir parents et enfants à la première consultation.

Il est essentiel de se présenter à l'enfant – quel que soit son âge et ce dès la salle d'attente – afin de le placer comme sujet, au centre de la consultation. Les parents en vivant cette expérience, le fait que l'on s'adresse à leur enfant comme un individu séparé et important, mais non moins dépendant, auront davantage tendance à lui accorder la place qui lui est due et à le remettre comme sujet au cœur de la famille.

■ Première consultation : les règles à respecter

La première consultation dure de 45 minutes à 1 heure 30 suivant les cas, scandée en deux temps : celui de la famille et celui dédié à l'enfant seul. Même à 2 ans, les enfants acceptent sous certaines conditions de rester seul avec le psychologue : énoncer clairement les diverses étapes de ce qu'il va se passer et surtout les respecter. Avec la possibilité pour l'enfant à tout instant de faire marche arrière si la tension est trop forte, sortir de la pièce et aller se ressourcer auprès de ses personnages tutélaires. Respecter un enfant, c'est le traiter comme un individu d'autant plus important qu'il est en construction, et comme un édifice chaque pierre est essentielle à la solidité du bâtiment final. Être honnête et direct avec l'enfant est une condition d'adhésion de sa confiance, car il ne se fie pas au langage verbal, mais décode celui du corps. Avec les enfants, on ne peut faire sem-

I Revues générales

blant ; ils sont bien trop clairvoyants pour être dupés.

1. Comportements et discours des parents

Le premier moment de l'entretien va être celui durant lequel les parents vont pouvoir exprimer leurs inquiétudes, les raisons et les motivations qui les ont conduits jusqu'au cabinet du psychologue. Il est important de noter si les parents sont venus de leur propre gré ou sur injonction de l'école par exemple, car leur adhésion à la consultation est primordiale. Ainsi, des parents obligés de consulter sous menace d'expulsion de leur enfant de son cadre scolaire, n'auront pas la même ouverture que des parents inquiets pour des cauchemars. Il est intéressant de noter si les parents s'expriment avec précaution devant leur enfant, ou s'ils font comme s'il n'était pas présent. Certains parents sont très touchants de délicatesse, tant leur discours est empreint de positivité au sujet des difficultés de leur enfant, alors que leur vie quotidienne peut être un enfer, notamment lorsqu'il s'agit de crises de colères oppositionnelles qui entravent la fluidité de la dynamique familiale. Tandis que d'autres présentent des projections négatives sur des comportements infantiles normatifs faisant partie du bon développement de l'enfant.

Ainsi, des parents d'enfants précoces vont tout tenter pour prendre en charge l'angoisse et les troubles du sommeil de leur enfant, tandis que d'autres interprètent contre eux l'opposition du petit enfant de 3 ans en rigidifiant leur éducation. Si les premiers sont des artistes de la vie quotidienne pour leur créativité inventive destinée à soulager leurs enfants, les autres semblent être d'anciennes victimes d'une éducation qui a entravé leur bon développement. En effet, aux premiers mots que les parents prononcent sur leur enfant, on peut déjà visualiser le tableau de ce qu'ils ont vécu avec leurs parents. Il ne s'agit pas de les juger car il n'existe pas de jugement de

valeur en psychologie infantile, mais de comprendre et mettre un sens pour apporter soulagement, soutien, aide et solutions à l'enfant et sa famille.

La première partie de la consultation concernera l'anamnèse de l'enfant et de sa famille. Il s'agit d'un protocole usuel de questions qui tend à balayer l'histoire infantile, et donne lieu au recueil d'éléments/événements intéressants qui vont venir éclairer les motifs de la consultation. Pour s'appuyer sur ce questionnaire d'une manière pertinente, il faut être spécialisé en psychopathologie clinique de l'enfant, afin d'être alerté par tous signes qui viendrait éclairer d'une manière particulière ce recueil. Par exemple il faut connaître la signification intrapsychique de l'objet transitionnel pour savoir en mesurer l'absence, mais surtout les raisons. A-t-on affaire à des parents trop angoissés par la perte qui, en voulant protéger leur enfant de leurs propres traumatismes, ont entravé son développement ? Ou s'agit-il d'une organisation psychique infantile qui présente un défaut de structuration, et n'a pas eu le loisir de développer cet espace entre intériorité et possession extérieure d'un doudou ? Et le doudou, reste-t-il dans la chambre ? Est-il interchangeable ? Certains parents en achètent jusqu'à 10. Ou l'enfant le possède-t-il vraiment en le trimbalant partout avec lui ?

J'ai pour habitude de commencer par un temps ouvert, où j'informe personnellement l'enfant que nous allons parler de lui et qu'il est invité à nous écouter en participant s'il le souhaite, ou en jouant ou encore en dessinant. Cela permet de le mettre à la place de sujet et rappelle aux parents sa présence, pour leurs déclarations futures. Dans cette première partie de l'entretien, je laisse les parents s'exprimer sur leurs motivations. Puis, je signifie que je vais poser certaines questions, tout en déclarant de nouveau à l'enfant que nous allons maintenant parler de lui, depuis le moment où il est *"venu dans le ventre*

de maman". L'enfant marque en général un temps de surprise et de curiosité sur cette partie de sa vie dont il n'a souvent que peu d'éléments, mais en est très friand.

2. Les questions à poser aux parents

Les questions sont alors posées par ordre chronologique, et se décomposent à peu près comme suit :

>>> Comment s'est passée la grossesse, l'accouchement, le choix de son prénom ? L'enfant a-t-il été nourri au biberon ou allaité ? À quel âge a-t-il sourit, rit ? A-t-il eu un doudou, une tétine, le pouce ?

>>> Comment a-t-il été gardé avant d'aller à l'école ? À quel âge a-t-il marché, parlé ? A-t-il présenté une crainte vis-à-vis de l'extérieur autour de 9 mois ? S'est-il opposé vers 18 mois ? À quel âge a-t-il acquis la propreté, le sommeil, la nourriture, la fratrie ? Comment s'est passée l'entrée à l'école maternelle, puis au cours préparatoire ? Enfin, suivant l'âge de l'enfant, les questions seront orientées en fonction de la problématique apportée par les parents.

Les questions sont posées avec une certaine tournure afin d'éviter au maximum les projections parentales. En effet, les parents ont tendance à penser que certaines de leurs réponses sont de *"bonnes réponses"*, tandis que d'autres seront des marqueurs négatifs de leur éducation. Par exemple si on dit à un parent *"il a eu un doudou ?"*, certains vont fièrement annoncer que Fifi la peluche ne le quitte pas, tandis que d'autres ont le sentiment qu'avoir besoin d'un doudou est signe d'une défaillance parentale. En demandant si l'enfant *"avait ou a toujours un petit objet qu'il traîne un peu partout avec lui..."*, on a plus de chance d'obtenir des informations fiables. De même, en demandant si le doudou a un prénom, à quoi il ressemble, on peut évaluer le degré d'investissement de l'enfant et de sa famille, mais également qu'il s'agit bien d'un

objet mou ; l'idéal est un poupon à tête plastique souple, avec un corps mou. Par exemple les autistes et les enfants atteints de trouble envahissant du développement ne s'attachent pas à un objet extérieur ou qu'à des objets durs. On peut également avoir connaissance que les parents ont "*acheté 10 peluches lapins... les mêmes, en cas de perte*", ce qui indique des angoisses d'abandon et donne des indications sur la solitude de leur enfance ; ou encore si le doudou était lavé régulièrement, auquel cas il existait des ruptures dans l'expérience affective de l'enfant, car une des "parties" essentielles du doudou est son odeur. Je vais certainement faire bondir les pédiatres, mais un doudou ça ne se lave pas...

Durant cette première consultation, il faut toujours garder à l'esprit que les déclarations des parents s'appuient sur leur réalité psychique, suivant leur organisation de penser, et qu'il s'agit d'une reconstruction *a posteriori* de ce qu'ils auraient vécu. Ainsi, les parents d'enfants psychotiques et/ou autistes décrivent un développement parfaitement normatif mais un bébé trop calme, avec parfois un signe d'alerte : "*Il adorait les sources lumineuses qu'il pouvait regarder pendant des heures...*", "*Il est très adroit et pouvait faire rouler ses voitures pendant des heures...*"

À l'opposé, des parents porteurs d'une organisation psychorigide auront tendance à majorer le développement normatif de leur enfant. Ainsi, il faut garder à l'esprit que ce n'est pas le développement de l'enfant dont on recueille les données, mais la parole des parents sur son organisation.

Examen comportemental de l'enfant

Après cette première partie anamnétique, je propose à l'enfant de rester avec moi, sans ses parents, pour jouer, dessiner, ce qu'il souhaitera faire, s'il en est d'accord. La formulation est interro-

gative : "*Tu serais d'accord pour rester seul avec moi, jouer et dessiner ?*"

Il y a les enfants qui font semblant de ne pas avoir entendu, ceux qui paniquent en s'effondrant, ceux qui sautent de joie, ceux qui sont plus partagés. Il est intéressant de noter leurs réactions, qui donnent à nouveau des indications précieuses sur la place qui leur est accordée dans leur statut infantile. Ceux qui s'effondrent en larmes, ont peut-être l'habitude qu'on ne prenne pas leur avis en considération, et auraient l'impression qu'ils sont contraints de se séparer de leurs parents sans avoir la garantie de ce qui va leur arriver. Après tout, ils ont bien compris que les adultes faisaient d'eux un peu ce qu'ils voulaient sans leur demander leur avis, ou en le leur demandant mais en faisant l'inverse comme s'il n'existaient pas, sous prétexte qu'ils avaient un petit corps et peu de force physique d'opposition.

Serge Lebovici écrivait que l'éducation était basée sur un rapport de force physique et que – pour aussi terrible que cette phrase paraît – *l'enfant en fait l'expérience très tôt : lorsque de ses premières crises oppositionnelles se roulant par terre, il se sent saisi de force et soulevé.*

1. Processus préparatoire de l'entretien avec l'enfant

Dans ces moments délicats, je précise à l'enfant que nous ferons ce qui lui convient ; s'il n'est pas d'accord, cela ne posera aucun problème. Même avec cela, certains enfants ne parviennent pas à se rassurer. La réaction parentale est également indicatrice de la façon dont l'enfant est considéré dans sa famille. Certains parents peuvent se lever immédiatement en tentant de convaincre l'enfant que "*la dame est gentille*"; d'autres vont attendre le feu vert de l'enfant. Certains sont plutôt satisfaits que leur enfant ne veuille pas se détacher, tandis que d'autres sont effondrés comme s'il s'agissait d'un signe d'éducation défailante. Parfois,

il est proposé de faire un essai : on va accompagner les parents dans la salle d'attente, et si l'enfant peut regagner le bureau et fermer lui-même la porte, alors nous le ferons ; mais s'il ne peut pas, nous reviendrons tous dans le bureau, c'est à sa convenance et rien n'est bien ou mal. En effet, il s'agit d'observations cliniques et non d'un test que la famille devrait réussir.

Afin de faciliter pour les plus petits cette proposition de séparation, j'énonce clairement ce qui va se passer, ce qui a le mérite de montrer sans blesser les parents, que les enfants nécessitent des explications claires : "*Si tu veux bien, nous allons nous lever, on va ouvrir la porte, tes parents vont aller dans la salle d'attente. Nous allons les accompagner, ainsi tu verras où ils sont assis, puis nous retournerons dans le bureau, si tu es d'accord...*" Je propose à l'enfant de refermer la porte. Par cet acte symbolique le plaçant comme acteur, il exerce sa pulsion d'emprise sur le déroulement de la consultation, et ne se sent pas pris au piège. J'explique également qu'à tout moment il a la possibilité d'ouvrir la porte pour aller voir ses parents.

La porte fermée symbolise la séparation ; mais dès que la tension monte, l'enfant est libre de l'ouvrir. Je précise bien à l'enfant que je ne toucherais jamais son corps. Ce moment de la consultation est un tournant essentiel à visée clinique, permettant d'observer les parents dans leurs mouvements corporels et pas forcément leurs paroles. Certains se lèvent d'un bond avant la fin de mes explications, d'autres déclarent qu'ils vont aller dans la salle d'attente, mais ne bougent pas d'un mouvement, introduisant un double discours : "*je te dis une chose, mais mon corps te dit le contraire.*" Du côté de l'enfant, l'observation est essentielle : certains sont fiers d'être placés au centre du sujet, d'autres suivent à la lettre le protocole énoncé. Ce moment est important, car il est le reflet de la façon dont les parents ont été eux-mêmes enfants. Certains tentent désespérément de convaincre leur

Revue générale

POINTS FORTS

- La consultation de psychologie infantile tend à se démocratiser, les familles consultent maintenant à titre préventif, pour un divorce, des troubles du sommeil, ou une difficulté ponctuelle.
- On ne reçoit jamais un enfant seul, car cela n'existe pas. On va le recevoir avec ses partenaires, le père et la mère.
- Il ne s'agit pas de juger les familles, car il n'existe pas de jugement de valeur en psychologie infantile, mais de comprendre et mettre un sens pour apporter soulagement, soutien, aide et solutions à l'enfant et sa famille.
- Un premier temps de parole libre précède celui de l'anamnèse, puis de la consultation clinique avec l'enfant.
- Le langage n'est pas le mode de communication privilégié de l'enfant, il ne verbalise pas ses conflits, ses désirs ou ses angoisses, il va les mettre en scène.
- Chez l'enfant, le jeu et les dessins sont l'équivalent des mots, des associations d'idées et des rêves chez l'adulte. C'est Melanie Klein (1882/1960), psychanalyste anglaise qui a développé puis théorisé cette méthode d'accès au psychisme infantile.
- La consultation psychologique de l'enfant doit déboucher sur une proposition thérapeutique au moyen des différentes orientations destinées à soulager l'enfant, mais également ses parents de la problématique pour laquelle ils sont venus.

enfant sans conviction ; ils cherchaient probablement à satisfaire leurs parents en essayant de répondre à ce qu'ils imaginent être mon injonction de séparation, tandis que d'autres courent vers la salle d'attente laissant leur enfant se débrouiller avec moi. En fait, je ne cherche pas à les séparer, mais à observer comment ils se séparent.

L'absence de réaction à la séparation est un élément très intéressant car, pour aussi sympathique que ma fonction leur paraît, laisser son enfant seul avec un adulte inconnu n'est pas chose aisée. Du côté de l'enfant, même s'il veut combler le désir parental et perçoit depuis 30 minutes d'entretien préliminaire une certaine neutralité bienveillante, il n'a aucune garantie de la véracité des propos qui lui sont énoncés. L'enfant peut être très sécurisé, car il a toujours été entouré de partenaires bienveillants

et tutélaires, ou, à l'opposé, considérer les personnes comme interchangeables. À ce titre, les enfants autistes ne présentent aucune difficulté d'aucune sorte à la séparation, comme s'ils ne s'apercevaient même pas du changement entre la présence et l'absence.

Ainsi, soit l'enfant a accepté de se séparer et la consultation se poursuit, soit personne n'a pu se séparer et la consultation prend un autre tour, suivant que ce soit les parents, l'enfant ou les deux qui ne parviennent à affronter la séparation. Si l'enfant n'a pu se séparer, il conviendra de le rassurer et de lui signifier que sa parole a été entendue et sera respectée, qu'il va constater que c'est lui qui décide et lorsqu'il sera prêt, un jour, on envisagera une séparation. Les parents vont alors d'eux-mêmes reprendre le fil de la consultation et apporter des précisions, des éléments parfois fondateurs

qui n'avaient pas été amenés dans la première partie de l'entretien.

À l'extrême, un enfant acceptait très bien la séparation, mais sa maman restait derrière la porte l'oreille collée pour surveiller tout ce qui pouvait être entendu, et nous sommait de nous expliquer sur les mots prononcés. Cette maman, à la fois intrusive et terriblement insécurisée, avait besoin de tout contrôler, et les symptômes de son enfant n'en étaient pas exempts. Tout cela étant le signe d'une insécurité affective qui lui venait de sa propre mère, et qu'il convient de prendre en charge pour en soulager l'enfant.

2. Investigations psychologiques par le jeu

Lorsque l'enfant accepte de rester seul, je lui propose de discuter de quelque chose qui le préoccupe, ou de dessiner, ou encore de faire un jeu : *"Est-ce que tu veux parler de quelque chose ? Me raconter quelque chose qui te serait arrivé, et que tu n'étais pas d'accord ?"* Recueillir la parole de l'enfant est l'une des cibles de la première consultation. On peut aussi parler "sans les mots", car le dessin d'enfant comme le jeu constituent des voies d'accès royales à l'inconscient, équivalents aux rêves et associations d'idées des adultes. Comme le langage n'est pas le mode de communication privilégié de l'enfant, il ne verbalise pas ses conflits, ses désirs ou ses angoisses, il va les mettre en scène.

>>> Ainsi, ce petit garçon terrorisé qui ne pouvait plus dormir la nuit par peur des méchants voleurs après le cambriolage de sa maison. Il choisit de jouer à la maison de poupées, installe deux maisons avec meubles et personnages. Le jeu commence tranquillement : dans une maison vivent les parents et leurs enfants, dans l'autre les grands-parents. Ils se rendent visites, dorment, mangent, quand il aperçoit dans le bac des personnages, deux gladiateurs à l'allure féroce : *"Ce sont des voleurs !"*, s'écrit-il en nous tendant les figurines.

C'est là que toute la créativité du psychologue se doit d'être mobilisée. Nous prenons les personnages, les cachons entre les deux maisons : ce sont les voleurs qui préparent leurs méfaits. Puis la police arrive, les arrête et les met en prison où on les enferme à double tour : tout cela est symbolisé par une voiture de police et l'enfermement des deux comparses dans un tiroir fermé à clé. L'enfant jubile et trouve deux autres méchants, et la scène recommence. La semaine suivante, l'enfant revient, et ses parents annoncent qu'il dort à nouveau parfaitement.

>>> Une petite fille consulte pour des maux de ventre, plainte courante chez les enfants. Toute suspicion médicale ayant été écartée par des examens poussés, les parents sont orientés après 2 années de recherches. Prémisse essentielle, et un bon psychologue a appris à l'université à écarter toutes suspicions physiologiques avant de se lancer dans des investigations psychologiques.

L'enfant, qui n'a pas 5 ans, accepte d'emblée de rester seule. Elle est tout de suite enthousiasmée par l'idée de jouer avec une adulte à sa disposition. La petite fille explore les possibilités ludiques, puis choisit de jouer aux Barbies. Elle découvre que certaines Barbies sont enceintes (un ventre se clippe sur l'abdomen avec un nouveau-né en position fœtale), et va choisir leurs bébés dans une boîte à bébé. C'est l'occasion de lui demander si elle pense que ça fait mal d'avoir un bébé dans le ventre. La petite fille répond que oui "*avoir un bébé dans le ventre fait mal*", car il s'agit d'une croyance des enfants somme toute assez logique dans leur pensée immature. Le ventre n'a pas la place pour contenir un énorme bébé, donc cela ne peut qu'être douloureux. Alors nous mettons en scène une Barbie qui voudrait se marier avec son papa qu'elle aime énormément et avoir un bébé dans son ventre. Mais la Barbie

a mal au ventre de ce bébé, et elle choisit de ne plus en avoir.

Les points clés de la psychopathologie clinique du jeune enfant

C'est le moment du jeu, la façon dont il s'organise, qui permet au psychologue de mettre des mots sur ce que vit l'enfant dans son inconscient et manifeste dans son corps. Il s'agit de dire à l'enfant ce qu'il se passe dans sa tête sans prononcer des mots réels, qui n'auraient aucun sens car consciemment il se mettrait en mode défensif; cependant, par le jeu, ils vont atteindre les modalités d'organisations psychiques inconscientes et les modifier. Parce que l'enfant agit ses conflits, il les met en scène avec son corps, il ne les pense pas consciemment, et peut encore moins les verbaliser. Il subit les symptômes qu'il crée sans même les comprendre. La petite fille entend qu'elle a peut-être mal au ventre, car elle aimerait bien avoir le pouvoir suprême de sa maman – celui de fabriquer des bébés – mais qu'il lui faudra attendre que son ventre soit assez grand pour y accueillir des bébés.

Il faut une bonne connaissance de la psychopathologie clinique du jeune enfant pour déterminer si la manifestation d'un conflit dans le corps de l'enfant est du domaine normatif œdipien, ou un signe psychopathologique. L'âge de l'enfant est déterminant, car le développement psychique de l'enfant a ceci de particulier : les signes cliniques dépendent de leur âge d'apparition, sont un excellent signe que tout se passe bien dans la construction, ou un signe de pathologie. Ainsi, avoir peur du noir à 2 ans signifie que l'enfant comprend maintenant qu'il a un corps qui disparaît dans le noir et en conçoit une certaine angoisse, excellent signe de développement. En revanche, passé 10 ans, cela pourrait être un signe de phobie.

Chaque consultation est unique, rien n'est jamais préparé à l'avance, et la créativité du psychologue – qui s'appuie sur une parfaite connaissance du développement psychique de l'enfant – est une condition *sine qua non* à la résolution des problématiques.

Le secret est de mise avec les enfants. Cependant, étant mineur, l'obligation légale est de rendre compte des éléments recueillis aux parents, responsables légaux de l'enfant. C'est une forme de conclusion que va permettre aux parents de mieux comprendre ce qui se passe dans le psychisme de leur enfant.

Conclusion

Dans ma pratique, je propose de revoir l'enfant deux à trois fois afin d'être certaine de ne passer à côté d'aucune difficulté, et parvenir à dresser un tableau complet de la façon dont son organisation psychique a construit la problématique de la consultation. Cela va permettre de poser un diagnostic qui va du normatif au pathologique, et dégager une orientation thérapeutique : un suivi, un bilan de tests, de psychomotricité, une indication de relaxation, des groupes de socialisation, une consultation pédopsychiatrique, si oui en libéral ou hospitalier...

La consultation psychologique de l'enfant doit déboucher sur une proposition thérapeutique au moyen des différentes orientations, destinées à soulager l'enfant mais également ses parents de la problématique pour laquelle ils sont venus.

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

I Analyse bibliographique

La supplémentation en oméga-3 pendant la grossesse a-t-elle un impact sur la survenue d'un asthme chez l'enfant ?

BISGAARD H *et al.* Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med*, 2016;375:2530-2539.

L'incidence de l'asthme ou équivalent d'asthme a doublé au cours des dernières décennies dans les pays industrialisés. De façon concomitante, l'augmentation de l'utilisation des huiles végétales pour cuisiner et l'alimentation donnée au bétail ont entraîné une augmentation de la consommation des oméga-6 au détriment des oméga-3, en particulier des acides gras polyinsaturés longues chaînes, de l'acide docosahexaénoïque (DHA) et de l'acide eicosapentaénoïque (EPA). Les études observationnelles ont suggéré un lien entre un déficit en oméga-3 pendant la grossesse et la survenue d'un asthme chez l'enfant mais les résultats des essais randomisés et contrôlés sont actuellement ambigus.

Le but de ce travail réalisé au Danemark était d'évaluer de façon prospective dans un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, si la supplémentation en oméga-3 pendant le 3^e trimestre de la grossesse diminuait la survenue d'un asthme chez l'enfant entre 3 et 5 ans.

À la 24^e semaine de grossesse, les femmes recevaient quotidiennement soit 2,4 g d'oméga 3 (55 % EPA, 37 % DHA), soit un placebo (huile d'olive). La supplémentation continuait jusqu'à 1 semaine après l'accouchement. Lorsque les enfants atteignaient l'âge de 3 ans, l'essai continuait encore 2 ans. Au cours de cette phase, les investigateurs connaissaient la supplémentation reçue par les mères des enfants. Les femmes participantes complétaient un questionnaire alimentaire avant la randomisation et avaient un dosage sanguin d'EPA et DHA avant et à la fin de la supplémentation ainsi qu'un génotype du gène *FADS*. Les enfants avaient des visites médicales à 1 semaine puis à 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois puis tous les ans. Le diagnostic de *wheezing* persistant ou d'asthme était posé selon un algorithme en fonction d'un journal quotidien tenu par les parents et de l'utilisation de traitements spécifiques. Les infections respiratoires étaient notées et des allergies étaient recherchées à 6 et à 18 mois.

Sur les 73 femmes enceintes randomisées, 695 enfants ont participé à l'étude. Les caractéristiques de la grossesse et l'alimentation des mères n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes. Une association était retrouvée entre l'alimentation et les taux d'EPA et DHA ($r = 0,32$, $p < 0,001$). De même, l'allèle mineur G du gène *FADS* était associé à des taux plus bas d'EPA et DHA chez les femmes. La compliance au traitement était de 70,9 % sans différence entre les groupes. La supplémentation augmentait les taux sanguins d'EPA et DHA de 4,9

à 6,1 % alors qu'ils diminuaient de 4,9 à 3,7 % dans le groupe contrôle. Entre 3 et 5 ans, 19,6 % des enfants présentaient un *wheezing* persistant ou un asthme. Le risque d'asthme était de 16,9 % dans le groupe traité *versus* 23,7 % dans le groupe placebo (HR : 0,69; IC 95 % : 0,49-0,97; $p = 0,035$) soit une réduction relative du risque de 30,7 % même après ajustement sur le sexe, la prise de forte dose de vitamine D et le taux d'EPA et DHA avant randomisation.

En analyse *post hoc*, l'effet préventif de la supplémentation apparaissait plus important chez les mères ayant des taux bas de DHA et EPA à la randomisation avec une réduction relative d'asthme chez l'enfant de 54,1 % et chez les mères porteuses de l'allèle mineur du gène *FADS*. La supplémentation était aussi associée à une diminution du risque d'infections respiratoires dans les 5 premières années de vie. En revanche, les risques d'exacerbations de l'asthme, d'eczéma et de sensibilisation allergique n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes.

Cet essai à la méthodologie rigoureuse avec un suivi prospectif prolongé met en évidence qu'une supplémentation des femmes enceintes en oméga-3 réduit le risque d'asthme dans les 5 premières années de vie, surtout si les taux sanguins maternels en EPA et DHA étaient bas avant l'intervention. La consommation habituelle d'oméga-3 étant relativement élevée dans la population danoise, des études dans des populations différentes seraient intéressantes pour voir si le bénéfice observé est confirmé voire augmenté.

Existe-t-il un intérêt à raccourcir la durée du traitement antibiotique dans l'otite moyenne aiguë du jeune enfant ?

HOBERMAN A *et al.* Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children. *N Engl J Med*, 2016;375:2446-2456.

Le diagnostic d'otite moyenne aiguë (OMA) est fréquent chez l'enfant et constitue le motif le plus courant de prescription d'antibiotique. L'augmentation des résistances aux antibactériens ont conduit les cliniciens à limiter la prescription d'antibiotiques chez les enfants présentant des OMA. Cependant, des études ont mis en évidence qu'un traitement antibiotique permettait plus souvent une évolution favorable par rapport au placebo chez les jeunes enfants. Ainsi, une autre stratégie consistant à réduire la durée du traitement antibiotique pourrait limiter la survenue de résistance microbienne.

Le but de cet essai était d'évaluer chez des enfants âgés de 6 à 23 mois l'effet d'un traitement antibiotique de 5 *versus*

ALLERGIE AUX PROTÉINES DU LAIT DE VACHE

LABORATOIRES
Picot
Pepti-Junior

Une efficacité cliniquement démontrée

HYDROLYSATS EXTENSIFS DE LACTOSÉRUM

Amélioration
significative de la **qualité**
de vie des bébés⁽²⁾

Croissance optimale⁽³⁾
comparable à celle
des enfants allaités

EFFICACITÉ
97%
de tolérance⁽¹⁾



RECOMMANDATION MÉDICALE

Chez un enfant ayant une allergie aux protéines de lait de vache, il est recommandé, avant toute modification du régime d'éviction et notamment dans le cadre du changement de la nature de l'hydrolysat, de pratiquer un dosage des IgE (en cas d'allergie IgE médiée) et un test de provocation orale du nouvel hydrolysat de protéines.

⁽¹⁾ Giampietro et al., *Pediatr Allergy Immunol* - 2001 ; 12 : 83-86.
⁽²⁾ Étude observationnelle OPALE - 106 bébés - 2016.
⁽³⁾ P.Rzehak, *Am J.Clin. Nutr.* 2009 ; 1846 - 561.

LABORATOIRES
Picot
Pepti-Junior

L'expertise en allergie*

En plus du lait, l'eau est la seule boisson indispensable. Bouger, jouer
est indispensable au développement de votre enfant. www.mangerbouger.fr

AVIS IMPORTANT : Le lait maternel est le meilleur aliment pour le nourrisson. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement maternel. Les préparations infantiles sont destinées à remplacer l'allaitement maternel quand celui-ci doit être arrêté prématurément ou complété. Il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter et l'allaitement mixte peut gêner l'allaitement au sein. Les implications socio-économiques devraient être prises en compte dans le choix de la méthode d'allaitement. Il est important de respecter les indications de préparation et d'utilisation des préparations infantiles et de suivre les conseils du corps médical concernant l'alimentation du nourrisson. Une utilisation incorrecte de la préparation pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant.