

**Le billet de A. Bourrillon**

**Pourquoi doit-on craindre les carences lipidiques en pédiatrie ?**

**Un germe et sa prévention : *Corynebacterium diphtheriae***

**Extension du dépistage néonatal : est-ce une bonne idée ?**

**La nouvelle organisation du dépistage néonatal**

**Lithiases rénales chez l'enfant : que rechercher ?**

**Ingestion de corps étrangers : lesquels extraire ?**



## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE

Pr D. Bonnet, Dr A. 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

M. Anglade, M. Meissel

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

## 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: 0122 T 81118  
ISSN: 1266 – 3697  
Dépôt légal: 2<sup>e</sup> trimestre 2019

## Sommaire

Juin 2019

n° 232

### BILLET DU MOIS

- 5 Les enfants, les héros et la cathédrale**  
A. Bourrillon

### REVUES GÉNÉRALES

- 6 Extension du dépistage néonatal : est-ce une bonne idée ?**  
M. Roussey
- 13 La nouvelle organisation du dépistage néonatal**  
M. Roussey
- 19 Lithiases rénales chez l'enfant : que rechercher ?**  
J. Bacchetta, M. Mosca, D. Demède,  
A. Bertholet-Thomas
- 24 Ingestion de corps étrangers : lesquels extraire ?**  
L. Michaud
- 29 Pourquoi doit-on craindre les carences lipidiques en pédiatrie ?**  
P. Tounian, M. Bellaïche, P. Legrand

### UN GERME ET SA PRÉVENTION

- 34 Corynebacterium diphtheriae**  
B. Soubeyrand



### ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 42 Comparaison d'une cohorte d'adolescents et d'adultes 5 ans après la réalisation d'un bypass gastrique**
- Diagnostic manqué d'une insuffisance cardiaque dans sa présentation initiale chez des enfants sans cardiopathie connue**  
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 12.

Image de couverture :  
© Olga Pink@shutterstock.com

**NOUVEAU  
LIEU!**

**En 2020, les JIRP  
changent de lieu**

**21<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES  
DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES**

**JEUDI 19 MARS 2020**

**Allergologie pédiatrique**

**VENDREDI 20 MARS 2020**

**Dépistages en pédiatrie de ville**

**PALAIS DES CONGRÈS DE BORDEAUX**



Dorothee, 6 mois,  
née par césarienne

# Dysbiose probable<sup>1</sup> ?

Agissons sur le  
microbiote intestinal



**NOUVEAU**



Naissance  
par césarienne

Prise d'antibiotiques

Antécédents  
familiaux d'allergie

Association Syneo™  
Symbiotique breveté\*

**Probiotique**

Bifidobacterium breve M-16V

**Prébiotiques**

lcFOS/scGOS 1:9 $\alpha$

Bénéfices cliniquement démontrés<sup>2</sup>

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

\*Brevet EP1675481 B1 a : Fructo-oligosaccharides à longue chaîne et Galacto-oligosaccharides à courte chaîne

1. Facteurs de risque de dysbiose : naissance par césarienne, antibiothérapie post-natale et/ou intra-partum, antécédents familiaux d'allergie... Tamburini et al., The microbiome in early life: implications for health outcomes, Nat Medicine 2016

2. Chien Chua et al., Effect of Symbiotic on the Gut Microbiota of Cesarean Delivered Infants: A randomized, Double-blind, Multicenter Study, JPGN 2017;65:102-6 Photographie retouchée

DOCUMENT RESERVE A L'USAGE EXCLUSIF DES PROFESSIONNELS DE SANTE

LABORATOIRE  
**Gallia**

## ■ Billet du mois

# Les enfants, les héros et la cathédrale



**A. BOURRILLON**

*“Nous savons tous que si nous devons choisir irrémédiablement entre la vie d’un enfant inconnu et la survie d’un chef-d’œuvre illustre, nous choisirions tous la vie de l’enfant inconnu”, écrivait André Malraux. “Mais cette question tragique est un piège de l’esprit. Jamais l’Humanité n’a été contrainte de choisir et elle ressent invinciblement qu’elle doit sauver l’enfant et les chefs-d’œuvre.”*

Des enfants, ils en avaient encore l’âge, les apprentis bâtisseurs de cathédrales.

Enfants, ils avaient eu la vocation de leur futur métier, ces pompiers qui, au péril de leur vie, abordèrent les tours de la cathédrale en flammes.

Encore enfants, ils avaient exprimé leur engagement pour des causes qui dépassaient leur vie, ces militaires morts en héros.

*“Tous enfants, partie de la cohue sans fin des générations qui se sont mises les unes sur les épaules des autres, et ne se sont jamais arrêtées en chemin vers le ciel, l’espace, les étoiles...”* écrivait l’un des élus de la Nation la nuit de l’orage de feu sur la cathédrale.

Tous artisans, artistes ou héros porteurs de messages.

*“Pour ces enfants que l’on tient par la main, ces petits visages éblouis devant les images où la gloire n’avait d’autres formes que celles du travail et du génie...”<sup>1</sup>*

L’Humilité du courage aussi, don suprême des héros.

<sup>1</sup> André Malraux, discours prononcé à l’Assemblée nationale le 14 décembre 1961 : présentation du projet de loi de programme relatif à la restauration des grands monuments historiques.

## I Revues générales

# Extension du dépistage néonatal : est-ce une bonne idée ?

**RÉSUMÉ :** Le bien-fondé de la démarche de prévention infantile des maladies graves par le dépistage néonatal (DNN) systématique a été largement démontré depuis sa mise en place, il y a 50 ans. Il repose sur des critères établis par l'OMS en 1968, mais les programmes de DNN sont variables selon les pays, les régions ou les provinces, ou encore selon les structures des pays. Des adaptations de ces critères sont apparues ces dernières années du fait des progrès technologiques et des acquisitions médicales.

Ainsi, la liste des maladies pouvant maintenant bénéficier d'un DNN devient très importante et doit être sans cesse mise à jour. Les nouvelles technologies posent des challenges éthiques et cliniques au DNN et, avant de lancer de nouveaux programmes de dépistage, il faut s'assurer que ceux-ci seront compris, acceptés et supportés par la collectivité afin qu'ils puissent être proposés de façon équitable à l'ensemble de la population.

En France, aux 5 maladies actuellement dépistées grâce au test de Guthrie (en plus du DNN de la surdité) va s'ajouter en 2019 le déficit en MCAD. D'autres dépistages vont apparaître rapidement (DICS ?) avec la restructuration nationale du DNN mise en place en 2018.



### M. ROUSSEY

Pr honoraire de pédiatrie,  
Université de Rennes 1,  
Président de l'Association française  
pour le dépistage et la prévention  
des handicaps de l'enfant (AFDPHE)  
de 2002 à 2018.

Le dépistage néonatal (DNN) est l'un des grands succès de la médecine moderne. En France, il a débuté de façon expérimentale en 1966, puis s'est peu à peu généralisé pour être intégralement pris en charge par la CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés), en 1972. Sur plus de 35 millions de nouveau-nés (NN) qui en ont bénéficié, près de 25 000 ont été repérés comme atteints d'une des maladies dépistées [1]. Leur vie a été dès lors radicalement transformée grâce à un traitement proposé avant l'apparition de symptômes.

Le dépistage est effectué à partir de gouttes de sang séché recueillies sur un buvard spécial, communément appelé test de Guthrie (du nom de celui qui l'a mis au point, dans les années 1960). Cinq maladies font l'objet de ce DNN dans notre pays : la phénylcétonurie

ou PCU (depuis 1972), l'hypothyroïdie congénitale ou HC (depuis 1978), la drépanocytose ou HbS (recherche généralisée en 1989 outre-mer, puis de façon ciblée en métropole dans les familles à risque depuis 1995), l'hyperplasie congénitale des surrénales ou HCS (depuis 1995) et la mucoviscidose ou CF (depuis 2002).

La France, qui a été l'un des premiers pays au monde à généraliser ce dépistage, s'est progressivement démarquée de la majorité des pays d'Occident, d'Asie, du Pacifique et même du Moyen-Orient en n'évoluant pas au-delà de ces 5 maladies dépistées depuis 17 ans – si on veut bien excepter le DNN de la surdité, mis en place en 2016, dont le résultat est certes indiqué sur le buvard mais qui n'utilise pas la technique des gouttes de sang. Les raisons de ce retard seront développées dans l'article suivant.

## Objectifs du dépistage et principes d'une maladie dépistable

Mais ce retard n'est en fait qu'apparent, soulignant la prudence et les principes fondateurs de ceux qui ont introduit le DNN en France, avec une organisation originale reposant sur une association privée dite loi 1901, l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Celle-ci était chargée par les tutelles (ministère de la Santé, CNAMTS) d'organiser et de suivre le DNN, qui a constamment visé 3 objectifs définis dès le début :

- **l'égalité**, avec un accès identique de tous les nouveau-nés aux tests de dépistage et à la prise en charge thérapeutique, y compris dans les départements d'outre-mer ;
- **l'efficacité**, avec la recherche d'une sensibilité et d'une spécificité maximales, limitant les possibilités de faux négatifs (enfants malades non dépistés) et de faux positifs (enfants dépistés mais non malades) ;
- surtout, **l'utilité**, avec en priorité le bénéfice direct pour l'individu malade. Autrement dit, le programme ne vise que des affections dont le diagnostic précoce améliore directement la qualité de vie du malade.

En cela, le programme français était en adéquation avec les 10 critères de Wilson et Jungner édités par l'OMS en 1968 [2] :

1. la maladie doit être un problème important de santé ;
2. on doit disposer d'un traitement ;
3. il faut organiser le diagnostic et le traitement des malades ;
4. la maladie doit être reconnue à un stade pré-symptomatique ;
5. la confirmation du dépistage par des méthodes de certitude est obligatoire ;
6. le test doit être accepté par la population ;
7. l'histoire naturelle (évolution) de la maladie doit être comprise ;
8. le protocole de traitement doit être défini ;
9. le rapport économique coût/bénéfice doit être apprécié ;

10. la pérennité du programme doit être assurée.

Le consentement parental explicite n'est pas nécessaire pour un DNN dans le cadre d'une action de santé publique, en revanche les professionnels de santé ont l'obligation de le proposer [3]. Il est essentiel d'éduquer les parents et d'avoir un système qui les informe de manière adéquate lorsqu'ils choisissent de ne pas participer à ce programme. En France, au final, pratiquement 100 % des nouveau-nés bénéficient de ce dépistage.

## Des programmes variables selon les pays

Les programmes de DNN sont variables selon les pays, les régions ou les provinces, ou selon les structures des pays. Des adaptations des 10 critères de l'OMS sont apparues ces dernières années à la suite des progrès technologiques et des acquisitions médicales, ou selon des préoccupations propres à chaque pays [4]. L'introduction de la biologie moléculaire (BM) dans le dépistage de la CF, par exemple, est venue améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage, mais aussi complexifier son algorithme avec 2 tests – l'un biochimique (trypsine immunoréactive), l'autre génétique, qui exige l'accord préalable écrit des parents. Pour autant, cet algorithme a été compris et fonctionne bien. La délivrance ou non aux parents du statut d'hétérozygote sain, découvert lors de la procédure du DNN, fait toujours débat [5] mais sera de moins en moins d'actualité [6].

Depuis une vingtaine d'années, un grand nombre de pays ont instauré la spectrométrie de masse en tandem, dite MS/MS. Celle-ci permet de dépister de nombreuses maladies du métabolisme intermédiaire – aminoacidopathies, aciduries organiques et anomalies de la bêta-oxydation mitochondriale –, mais également de faire un dépistage à grande échelle des maladies lysosomales (par analyses enzymologiques multiplex)

ou d'autres maladies liées aux molécules complexes, telles les maladies peroxysomales [7]. Il s'agit d'un progrès technologique indéniable puisqu'on passe d'une goutte de sang dépistant une maladie à une goutte de sang pouvant dépister une trentaine de maladies voire plus. Mais il faut alors prendre le temps de se demander s'il y a un réel avantage à dépister telle ou telle erreur innée du métabolisme (EIM), avec une concertation entre biologistes qui ont permis cette avancée, pédiatres, médecins de santé publique, éthiciens, et cela pour chaque maladie car toutes ont leurs spécificités.

Le DNN des anomalies du métabolisme intermédiaire existe donc dans de nombreux pays, mais la détermination du choix des maladies dépistées varie énormément selon les pays (de 1 en Finlande à 29 en Autriche) [8]. Certains ont choisi de dépister quasiment tout ce qui était dépistable, alors que d'autres ont réalisé une analyse très approfondie de l'intérêt d'un dépistage, maladie par maladie, et n'ont finalement retenu que le déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) faute d'avoir mis en évidence des arguments suffisants pour dépister les autres maladies repérables par cette technologie [7]. Mais, là aussi, les décisions évoluent en fonction de l'apparition de nouveaux arguments.

C'est la position adoptée par la France. Ainsi, la Haute Autorité de santé (HAS) a préconisé en 2011 la mise en place du dépistage du déficit en MCAD [9]. Mais son introduction dépendait de la réorganisation nationale et régionale du DNN. Celle-ci est effective depuis 2018, le DNN de cette maladie va être ajouté cette année et deviendra la 6<sup>e</sup> maladie dépistée.

Il faut rappeler ici que la liste des maladies pouvant bénéficier d'un DNN est fixée par le ministère de la Santé après avis de l'Agence de biomédecine (arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un DNN). Un consensus de prise en charge du déficit en MCAD a été publié pour compléter

## I Revues générales

les recommandations de la HAS [10] et de tels protocoles de soins doivent être rédigés avant toute introduction, car il s'agit de maladies rares qui nécessitent un consensus des spécialistes de ces maladies. Actuellement, un groupe de travail au sein de la HAS est consacré au second volet du DNN par MS/MS, cela s'inscrivant dans les axes de travail du plan national maladies rares 2011-2014 (axe A-1-6, [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)). Un autre groupe de travail étudie par ailleurs l'introduction d'une autre catégorie de maladies, le déficit immunitaire combiné sévère (DICS).

### Les problèmes liés au dépistage des maladies lysosomales

La MS/MS permet de réaliser le DNN de plusieurs maladies lysosomales, mais l'intérêt de dépister chacune d'elles doit être évalué car elles peuvent poser des problématiques spécifiques.

**>>> L'absence de traitement** réellement efficace à long terme de ces maladies à expression neurologique pose actuellement problème pour un DNN [7]. La question semble évidente... elle ne l'est pourtant pas. En effet, un diagnostic de maladie métabolique peut éviter des recherches longues et onéreuses après le décès d'un NN, mais peut aussi aider les parents à se déculpabiliser et les orienter vers un conseil en génétique. À une époque où les maladies rares font l'objet en France d'un "plan" spécifique de prise en charge, et avec des initiatives de l'Union européenne, les possibilités de DNN ne peuvent être ignorées. Il est à souligner qu'aux États-Unis, c'est sous la pression des associations de parents que les dispositifs législatifs ont peu à peu intégré l'expansion des programmes de dépistage. Mais... le coût reste à la charge des parents, sauf assurance ou aide d'œuvres caritatives [11].

Des traitements de plus en plus nombreux sont développés – greffe de cellules souches hématopoïétiques, enzymothérapie substitutive, inhibiteurs de

substrats, molécules chaperonnes – et des résultats significatifs pourront apparaître. La CF a été un bon exemple et ajouter un nouveau dépistage peut être aussi une sorte de pari pour l'avenir. L'introduction du DNN de la CF, en France, a contribué à en améliorer la prise en charge donc le pronostic, avec la création des centres spécialisés, pionniers des centres de référence et de compétence pour les maladies rares. Mais de nouvelles thérapeutiques sont venues bouleverser le pronostic dans des formes porteuses de certaines mutations rares de la CF ; or il faut que ces patients soient pris en charge très rapidement s'ils veulent ne pas avoir déjà de lésions irréversibles [12].

### >>> Une expression clinique tardive

Des maladies peuvent avoir une mutation dite modérée et ne jamais évoluer vers la maladie clinique (ou alors très tardivement), elles pourraient ainsi correspondre à de "vrais faux positifs". Le bénéfice du dépistage (qui permettrait de traiter sans retard des patients qui en ont besoin) doit être mis en balance avec les répercussions, sur les enfants et leurs familles, de l'annonce d'une maladie qui s'exprimera à l'âge adulte, et avec l'impact financier représenté par le risque de traiter trop précocement des patients [7]. Cette question s'est déjà posée avec la CF et la détection de mutations modérées, nommées CFSPID, dont on ne connaissait pas réellement le pronostic faute de recul suffisant [13]. En fait, la révélation de ces formes est le propre même de tout dépistage et on connaît aussi cette situation avec les plus anciens dépistages qui font partie de tous les programmes nationaux, tels ceux de la PCU et de l'HC.

### >>> Une expression phénotypique complexe

C'est ce que l'on met en évidence avec ces formes dites modérées, et la plupart des maladies lysosomales ont une expression phénotypique qui dépend grandement de l'activité résiduelle de l'enzyme déficiente. Un même déficit enzymatique,

par exemple en L-iduronidase, peut donner autant une maladie d'évolution sévère – la maladie de Hürler – que d'évolution très lente – la maladie de Scheie. L'absence de corrélation génotype-phénotype satisfaisante rend le DNN systématique de cette maladie très compliqué, avec des décisions thérapeutiques lourdes de conséquences si elles ne sont pas réellement adaptées [7]. Mais, là encore, l'avenir pourrait réserver de bonnes surprises.

### >>> Une modification de l'histoire naturelle de la maladie

C'est l'exemple de la maladie de Pompe qui, traitée précocement par enzymothérapie substitutive, permet d'éviter une mort cardiaque précoce irrémédiable, mais n'empêchera pas une évolution neuromusculaire grave au bout de quelques années [7].

### >>> L'incidence de la maladie

Très peu de maladies remplissent toutes les conditions des critères de l'OMS. La notion de fréquence, en particulier, fait débat. Car si ces maladies sont souvent rares voire très rares, le multidépistage par MS/MS devrait reconnaître un malade pour 3 500 naissances, soit la fréquence de l'HC!

Les progrès technologiques permettent donc de multiplier les tests de dépistage et précéderont souvent les réflexions éthiques. Mais, à l'ère de la mondialisation, ce qui est jugé inadéquat dans un pays est réalisé dans le pays voisin ou, *via internet*, de l'autre côté de la planète. Le principe d'égalité n'est dès lors plus appliqué puisque tous les parents ne pourront y accéder, ne serait-ce que sur un plan financier.

### Les écueils de la médecine prédictive

Ainsi, la liste des maladies pouvant être dès maintenant dépistées en période

Réalités Pédiatriques, en partenariat avec le Laboratoire Modilac, vous invite à une **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE** sur le thème:

## Innovation en alimentation infantile et devenir du nourrisson

Mardi 10 septembre 2019  
20 h 45 – 22 h 00

### Programme

~ **Lactoferrine, pro-, prébiotiques et HMOs : quels sont les véritables effets de l'enrichissement des laits infantiles ?**

**Dr. Marc Bellaïche**, Hôpital Robert Debré, Paris

~ **Doit-on réellement craindre les carences lipidiques chez le nourrisson ?**

**Pr. Patrick Tounian**, Hôpital Trousseau, Paris

~ **Un enfant naît-il ou devient-il à haut potentiel ?**

**Dr. Olivier Revol**, Hospices Civils, Lyon

~ **Débat interactif**

**Avec la participation du Dr. Sandra Brancato**, Membre du bureau de l'AFPA, Nîmes

Pendant toute la durée de la webconférence, vous pourrez poser  
**EN DIRECT** vos questions aux experts



<https://modilac.realites-pediatriques.com>

Webconférence réservée au corps médical. **Inscription obligatoire**

▶▶▶ **INSCRIVEZ-VOUS** ◀◀◀

La retransmission est strictement réservée au corps médical.

**Inscription obligatoire.**

## I Revues générales

néonatale devient très importante et doit être sans cesse mise à jour [14]. Il importe dès lors de rappeler que, pour chaque maladie, la finalité du DNN est en théorie un bénéfice pour l'enfant lui-même. Pourtant, certains auteurs incluent maintenant dans la définition du DNN la notion des autres membres de la famille comme bénéficiaires [14]. C'est l'exemple du dépistage de l'hémochromatose génétique *HFE1* : le NN repéré, porteur de la principale mutation du gène *HFE1* responsable, permettra d'étendre le dépistage aux membres adultes de sa famille, alors que lui-même n'en tirera aucun bénéfice dans l'immédiat. C'est ce qu'on appelle la *reverse cascade screening*. Pour l'instant, il est refusé en France à la suite d'un avis défavorable du Conseil consultatif national d'éthique (CCNE), mais est utilisé dans certains pays [15].

Avec cet exemple et celui des formes "frontières", on entre aussi dans le domaine de la médecine prédictive puisqu'on n'est pas certain que le NN repéré développera ultérieurement la maladie compte tenu d'une absence de corrélation formelle génotype-phénotype. Cela se posera pour les maladies polygéniques, où des gènes de susceptibilité sont décrits de plus en plus, pouvant dès lors faire l'objet d'une recherche lors d'un DNN [14]. Depuis quelques années, les techniques de séquençage à haut débit ont modifié la place de la génétique dans les procédures diagnostiques et dans la compréhension de nombreuses maladies dont l'origine multifactorielle comporte une part génétique. Il est aujourd'hui possible d'obtenir une analyse de l'ensemble du génome grâce aux techniques de séquençage à haut débit et la question de l'application de ces techniques au DNN a été soulevée [16, 17].

Pour l'instant, l'aspect financier est un facteur limitant, mais celui-ci tombera forcément dans l'avenir. Des parents ou des professionnels pourraient donc

demander à ce que l'enfant subisse (bénéficie ?) des tests génétiques afin de savoir s'il développera une maladie à l'âge adulte. Cette demande est pour l'instant interdite par la législation française, mais elle se reposera inévitablement car elle est déjà réalisée dans certains pays [14].

Il est difficile de prévoir si le dépistage effectué sur un enfant aura des retombées bénéfiques lorsqu'il sera adulte. Certains prônent le dépistage génétique, dès l'enfance, de maladies qui se révèlent à l'âge adulte, telle la cécité, car le dépistage permet d'offrir une formation anticipée qui, peut-être, améliorera la qualité de vie future de l'individu. Il en est de même pour les myopathies qui, certes, se révéleront plus tôt, mais qui pourraient permettre aux parents de prendre des décisions d'ordre social (logement, apprentissage...) sachant que leur enfant aura une mobilité réduite. Les recherches portant sur les bienfaits potentiels d'un dépistage pré-symptomatique pour orienter de telles interventions non médicales s'imposeront à mesure que de nouveaux tests de dépistage génétique seront mis sur le marché.

En réalité, ces nouvelles techniques risquent de soulever bien plus de problèmes que de solutions. En effet, chaque analyse va générer la mise en évidence de milliers de variants génétiques dont la signification sera plus ou moins difficile (et le plus souvent impossible) à établir. Seront rassemblés par cette technique tous les problèmes que l'on peut actuellement voir arriver au niveau du DNN [7] :

- impossibilité de faire une analyse maladie par maladie de la pertinence d'un diagnostic néonatal ;
- impossibilité de prédire la pathogénie réelle des variants mis en évidence (que voudra alors dire la notion de faux positif ?) car tous les enfants seront porteurs de très nombreux variants ;
- impossibilité d'informer les parents des pathologies recherchées puisqu'elles

le seront toutes et qu'un grand nombre de ces maladies ne sont pas connues aujourd'hui ;

– la notion de consentement éclairé n'aura plus aucun sens car il y aura une information globale pour un dépistage tous azimuts (en espérant que ces programmes ne soient pas remis dans les mains d'un secteur à but lucratif ou dont l'éthique serait à mettre en cause) ;

– les résultats ne pouvant être donnés dans leur globalité, que deviendra la notion éthique selon laquelle l'information médicale appartient au patient et qu'il a droit à cette information ?

– la détermination de facteurs de risques génétiques de toute sorte devra-t-elle faire l'objet d'une information au patient et à ses parents ?

– que faire de l'information de ces multiples hétérozygoties, faudra-t-il en faire une carte d'identité génétique que l'on confrontera à celle d'un partenaire éventuel ?

– nos collègues américains ajoutent (bien avant certaines de ces considérations éthiques) le problème de la gestion de ces résultats dans un monde où la santé est régie par des assurances privées et où l'égalité devant la santé dépendrait de la carte génétique de chaque individu.

### ■ Conclusion

La médecine et la santé en général consistent à donner du bien-être à nos contemporains, ce qui est repris par les principes de bioéthique que sont la bienfaisance et la non-malfaisance. Les progrès de la biologie nous donnent la possibilité d'obtenir dès la période néonatale une masse d'informations dont la signification clinique est loin d'être évidente. Le principe de bienfaisance ne peut s'appliquer aux NN que si l'on a une prise en charge efficace à proposer, et le principe de non-malfaisance serait incroyablement déprécié par un déluge d'informations inquiétantes données à des parents dont le nouveau-né normal ne réclame aucune prise en charge médicale immédiate [7].

Ainsi, dans tous les cas, l'extension du DNN à d'autres maladies doit être obligatoirement accompagnée d'une information claire, précise, compréhensible et approuvée non seulement par des professionnels de la santé, des éthiciens, des économistes, des philosophes, des religieux, des associations de malades, mais aussi par la population générale et ses représentants, c'est-à-dire des élus [14].

Les nouvelles technologies et les nouvelles forces économiques et sociales posent des challenges éthiques et cliniques au DNN : adapter les standards cliniques et éthiques à la rapidité des développements technologiques et préparer les réponses des systèmes de santé publique face aux avancées médicales et aux forces sociales, professionnelles et du public, qui poussent à l'extension des programmes de DNN. Avant de lancer de nouveaux programmes de dépistage, il faut s'assurer que ceux-ci seront compris, acceptés et supportés par la collectivité afin qu'ils puissent être proposés de façon équitable à l'ensemble de la population et non qu'ils soient réservés à certaines régions ou catégories de population, comme c'est le cas aux États-Unis [14].

## POINTS FORTS

- Le principe d'un dépistage néonatal (DNN) repose sur les critères OMS de 1968.
- 5 maladies sont actuellement dépistées en France, grâce au test de Guthrie : PCU, hypothyroïdie congénitale, hyperplasie congénitale des surrénales, drépanocytose (en population ciblée en métropole, mais générale en outre-mer) et mucoviscidose. Un 6<sup>e</sup> dépistage a été introduit en 2012-2013, hors test de Guthrie : le DNN de la surdité.
- De nombreuses maladies peuvent désormais être dépistées, notamment au moyen de la MS/MS. Le déficit en MCAD va être introduit en France en 2019 maintenant que la restructuration de l'organisation nationale a été finalisée.
- En théorie, l'objectif primordial du DNN est d'apporter un bénéfice direct et immédiat au bébé malade. Cette  thique prévaut sur toutes les polémiques possibles. L'organisation de ce dépistage doit assurer égalité, efficacité et utilité pour le dépistage de toute nouvelle maladie.
- Toute extension du DNN à de nouvelles maladies doit s'accompagner d'une évaluation pluridisciplinaire afin de s'assurer que l'on puisse bien les traiter et ainsi permettre aux enfants de vivre normalement. Il faudra également veiller à ce que la prise en charge de maladies aussi rares et spécifiques soit assurée par des spécialistes en nombre suffisant. Cette prise en charge doit être obligatoirement accompagnée d'une information claire, compréhensible par tous.
- L'analyse complète du génome devient possible en DNN et posera dans l'avenir de nombreux problèmes éthiques et organisationnels si elle est appliquée dans notre pays.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). *Dépister pour des enfants en bonne santé*. Bilan d'activité 2017.
2. WILSON JMG, JUNGNER F. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers* No.34. World Health Organization, Geneva, 1968.
3. Art. R1131-21 du décret né 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales. Arrêté du 22 janvier 2010.
4. ROUSSEY M. Analyse critique des critères OMS de dépistage. *Arch Pediatr*, 2018;hors-s rie1:A100-101.
5. Comité consultatif national d' thique (CCNE), avis né 97. Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemples de la mucoviscidose et de la drépanocytose). 2007. www.ccne-ethique.fr.
6. ROUSSEY M. Réflexions à propos de l'avis né 97. *Les Cahiers du CCNE*, 2007;52:27-31.
7. FEILLET F, CHABROL B, SARLES J *et al.* Le dépistage néonatal face au défi des progrès de la biologie. *Arch Pediatr*, 2014;21:816-820.
8. LOEBER JG, BURGARD P, CORNEL MC *et al.* Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*, 2012;35:603-611.
9. Haute Autorité de Santé.  valuation de l'extension du dépistage néonatal une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1<sup>er</sup> volet : déficit en MCAD. * valuation & Recommandation en santé publique*, 2011. www.has-sante.fr
10. FEILLET F, OGIER H, CHEILLAN D *et al.* Déficit en acyl-CoA-déshydrogénase des chaînes moyennes (MCAD) : consensus français pour le dépistage, le diagnostic et la gestion néonatale. *Arch Pediatr*, 2012;19:184-193.
11. DHONDT JL. L'Avenir du dépistage néonatal. *Arch Pediatr*, 2008;15:769-771.
12. HUBERT D, BUI S, MARGUET C *et al.* Nouvelles thérapies pour la fibrose kystique ciblant le gène CFTR ou la protéine CFTR. *Rev Mal Respir*, 2016;3:658-665.



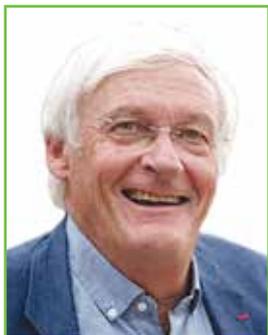
## I Revues générales

# La nouvelle organisation du dépistage néonatal

**RÉSUMÉ :** Le DNN existe en France depuis 50 ans. Son organisation était dérogatoire, confiée à une association loi 1901, l'AFDPHE, sous la double tutelle du MSS et de la CNAMTS. Mais à l'heure des agences ministérielles, de l'accréditation des laboratoires et de la tarification à l'activité, cette organisation est désormais anachronique. Pour permettre une extension à de nouvelles maladies, le DNN est maintenant régi par le MSS par un arrêté du 22 février 2018.

En pratique, cela ne change rien pour les maternités, services de néonatalogie et sages-femmes à domicile qui continuent à adresser les tests de Guthrie à leur centre régional. De même, les pédiatres des centres de référence des maladies rares continueront à être contactés par leur centre régional de DNN.

L'organisation nationale continuera de suivre les DNN, de les adapter selon les recommandations d'une commission biologique et de suivre l'évolution épidémiologique annuelle de chaque maladie dépistée.



### M. ROUSSEY

Pr honoraire de pédiatrie,  
Université de Rennes 1,  
Président de l'Association française  
pour le dépistage et la prévention  
des handicaps de l'enfant (AFDPHE)  
de 2002 à 2018.

### L'AFDPHE, une organisation bénévole qui a fait ses preuves...

Les pionniers du dépistage néonatal (DNN) en France ont imaginé, au début des années 1970, une organisation qui a fait largement ses preuves. Ils avaient fait le choix d'une structure juridique typiquement française : celle qui régit les associations dites loi de 1901. Ce cadre juridique a permis à des personnes (médecins ou biologistes membres de l'association) qui partageaient un même but (la mise en route du DNN avec le dépistage de la phénylcétonurie) de recevoir un financement public, provenant de la CNAMTS, afin de mettre en place cette action de santé publique complexe hors des contraintes du fonctionnement hospitalier. Les médecins hospitaliers titulaires bénéficiant à ce titre d'un salaire, ces pionniers n'avaient pas jugé à l'époque que le temps qu'ils consacraient à cette activité méritait une

rémunération supplémentaire. De même, leurs tutelles hospitalières ou universitaires n'avaient pas vu de problème particulier à ce que ces "agents" développent cette activité hors du champ hospitalo-universitaire. Les tutelles avaient même poussé la générosité jusqu'à abriter gracieusement cette activité dans les locaux hospitaliers. Ce "bénévolat", au sens où le financeur faisait ainsi l'économie du temps des médecins et des biologistes concernés, était d'ailleurs bien dans l'esprit de la loi de 1901 [1].

On était en 1972, année de la loi "portant création et organisation des régions". Le schéma élaboré l'a donc été dans l'esprit du temps : une association loi 1901 nationale – l'AFDPHE, interlocutrice exclusive de la CNAMTS chargée de coordonner l'organisation –, et 23 associations régionales, sous l'égide de l'AFDPHE, destinées à l'action sur le terrain (contact étroit avec les maternités

## I Revues générales

### Glossaire des organismes

**ABM** : Agence de la biomédecine.  
**AFDPHE** : Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant.  
**ANSP** : Agence nationale de santé publique.  
**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.  
**ARS** : Agence régionale de santé.  
**CCNE** : Comité consultatif national d'éthique.  
**CNAMTS** : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.  
**CNPDN** : Comité national de pilotage du dépistage néonatal.  
**Corruss** : Centre opérationnel de réception et de régulation des urgences sanitaires et sociales.  
**CRCDN** : Centre national de coordination du dépistage néonatal.  
**CRDN** : Centre régional de dépistage néonatal.  
**DGS** : Direction générale de la santé.  
**DGOS** : Direction générale de l'offre de soins.  
**DSS** : Direction de la Sécurité Sociale.  
**HAS** : Haute Autorité de santé.  
**MSS** : ministère des Solidarités et de la Santé.  
**SFP** : Société française de pédiatrie.  
**SFDN** : Société française de dépistage néonatal.  
**SFSP** : Société française de santé publique.

et la filière de soins des enfants dépistés). Le financement devait être versé *a posteriori*, calculé sur le nombre de tests réalisés dans chaque région, obligeant ces régions à faire remonter très régulièrement l'ensemble de leurs données.

Cette structure originale a permis de constituer une banque de données sans égale sur l'ensemble de la procédure et ses résultats. Son organisation n'a pas failli. Au fil des années, elle a su assurer l'exhaustivité du dépistage à l'ensemble des nouveau-nés (NN) de France. Elle a su aussi mettre peu à peu en place le dépistage de 4 autres maladies (hypothyroïdie congénitale en 1978, drépanocytose en 1985 dans les départements d'outre-mer et progressivement entre 1995 et 2000 en métropole, hyperplasie congénitale des surrénales [HCS] en 1995 et mucoviscidose en 2002),

faire les adaptations nécessaires pour optimiser les performances (surveillance et adaptation des seuils, contrôle qualité...), négocier les marchés des fournitures (papier buvard, réactifs...) pour maintenir le coût global du DNN à un des niveaux les plus bas d'Europe, soulever les questions éthiques posées par cette action de santé publique et y répondre [1].

### ... Mais qui est devenue anachronique

Cependant, à l'heure des agences ministérielles (HAS, ABM, ANSP ou Santé publique France), de l'accréditation des laboratoires et de la tarification à l'activité, cette organisation est désormais anachronique. La liberté d'action des pionniers du DNN est devenue théorique compte tenu des missions incontournables de la HAS. Par exemple, l'AFDPHE a démontré qu'un dépistage néonatal de l'HCS était inutile chez les grands prématurés qui étaient tous hospitalisés en néonatalogie [2]. En revanche, elle n'a pas réussi à appliquer cette mesure, qui générerait beaucoup de faux positifs et venait alourdir le système, parce que l'arrêté ministériel du 22 janvier 2010 qui fixe la liste des maladies faisant l'objet d'un DNN disait que ce dépistage concernait tous les nouveau-nés. Il a donc fallu interroger la HAS pour qu'elle rende des recommandations que le ministère pourrait appliquer et qui sont en fait les mêmes que celles de l'AFDPHE [3]. Mais il a fallu attendre la réorganisation voulue par le MSS pour que l'arrêté ministériel puisse enfin être modifié avec un nouvel arrêté fixant l'organisation du DNN [4].

Au regard des coordonnateurs de pôles hospitaliers et de leurs directeurs administratifs, le "bénévolat" n'existe plus s'il n'est pas rémunéré par des "missions d'intérêt général" (MIG) qui, jusque-là, ignorent le DNN. Le MSS avait par ailleurs déjà mis dans le 2<sup>e</sup> Plan national "Maladies rares" (2011-2014) un

paragraphe sur l'extension souhaitable du DNN à d'autres maladies, avec une réflexion à mener sur une future organisation [5].

À cette situation, il faut ajouter la recommandation faite par la HAS – en 2011, à l'occasion de son travail sur la mise en place du dépistage d'une 6<sup>e</sup> maladie, celui du déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCAD) – de réduire le nombre de laboratoires de DNN pour adapter l'activité de biologie à la nouvelle technologie requise pour ce dépistage : la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) [6]. De plus, on a vu dans l'article précédent que le DNN est confronté à une extension importante jusqu'au tout génétique utilisant le séquençage à haut débit. Celui-ci pose déjà des problèmes éthiques, organisationnels et sociaux qui ne concerneront pas que les professionnels de santé, mais l'ensemble de la société.

L'organisation du DNN telle qu'elle existe encore aujourd'hui est donc fragilisée par ces évolutions, même si elle n'a jamais été prise en défaut. Le MSS a décidé de prendre complètement le contrôle de l'organisation du dépistage néonatal, y compris son financement, intégré dans celui des établissements hospitaliers qui accueillent un centre de DNN. Ce financement, tel qu'il avait été conçu par la CNAMTS en 1972, et malgré une réévaluation tous les 3 ans, était loin de couvrir la réalité du coût, comme l'a montré un audit externe réalisé en 2010 et remis aux tutelles en 2012. On peut espérer qu'il sera désormais adapté à la réalité du coût du personnel et du matériel.

### La nouvelle organisation du DNN

Compte tenu de l'efficacité sans faille de l'AFDPHE, la nouvelle organisation mise en place par le MSS est fortement calquée sur l'organisation antérieure. L'AFDPHE a donc travaillé pendant plusieurs années avec la tutelle pour que le

**réalités**

PÉDIATRIQUES



**réalités**

OPHTALMOLOGIQUES

vous invitent à la retransmission **EN DIRECT** sur internet  
de la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE**

# Freination de la myopie chez l'enfant: quels enjeux ?

**Mardi 24 septembre 2019**

**de 20 h 45 à 22 h 00**



Avec la participation des :

- Pr Dominique BREMOND-GIGNAC (Ophtalmologiste)
- Dr Aurore MUSELIER-MATHIEU (Ophtalmologiste)
- Dr Elisa SEROR (Pédiatre)
- M. Pierre FOURNIER (Opticien)

Pendant toute la durée de la webconférence interactive, vous pourrez poser  
**EN DIRECT** vos questions aux experts.

**Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé**

Cette retransmission est accessible sur le site :  
[www.myopie-freination.com](http://www.myopie-freination.com)



Avec le soutien institutionnel de



CooperVision®  
Live Brightly.™



## Revue générale

changement s’opère sans perte d’efficacité (fig. 1). Cette nouvelle organisation ne change rien au travail effectué à la base, c’est-à-dire au niveau du prélèvement, qu’il soit effectué en maternité, en néonatalogie, en ville par une sage-femme à domicile, en cas de sortie ultraprécoce du NN de la maternité ou encore en cas d’accouchement à domicile.

Des recommandations ont été émises à plusieurs reprises par l’AFDPHE et le Conseil de l’ordre des sages-femmes pour rappeler que leur responsabilité

était engagée en cas de non-réception des “buvards” ou du formulaire de refus des tests signé par les parents [7]. On rappelle que l’arrêté ministériel du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies faisant l’objet d’un DNN s’impose aux professionnels de la naissance, qui doivent proposer le DNN, mais celui-ci peut être refusé par les parents. Il importe donc que ces professionnels soient bien formés afin d’expliquer correctement le but des tests aux parents et limiter leur refus. Heureusement, cela reste marginal (278 cas sur 775 961 tests en 2017 [8]),

mais pose néanmoins la question du droit des enfants vis-à-vis de leur santé [9].

Le centre régional, dorénavant appelé **Centre régional de dépistage néonatal (CRDN)**, est en lien étroit avec toutes les maternités, les services de néonatalogie et les sages-femmes de sa région, qui lui envoient les tests de Guthrie, et il veille à l’exhaustivité, tâche qui engendre de nombreux appels téléphoniques quotidiens. Il doit également être en lien étroit avec les centres de compétence ou de référence pour les maladies dépistées,

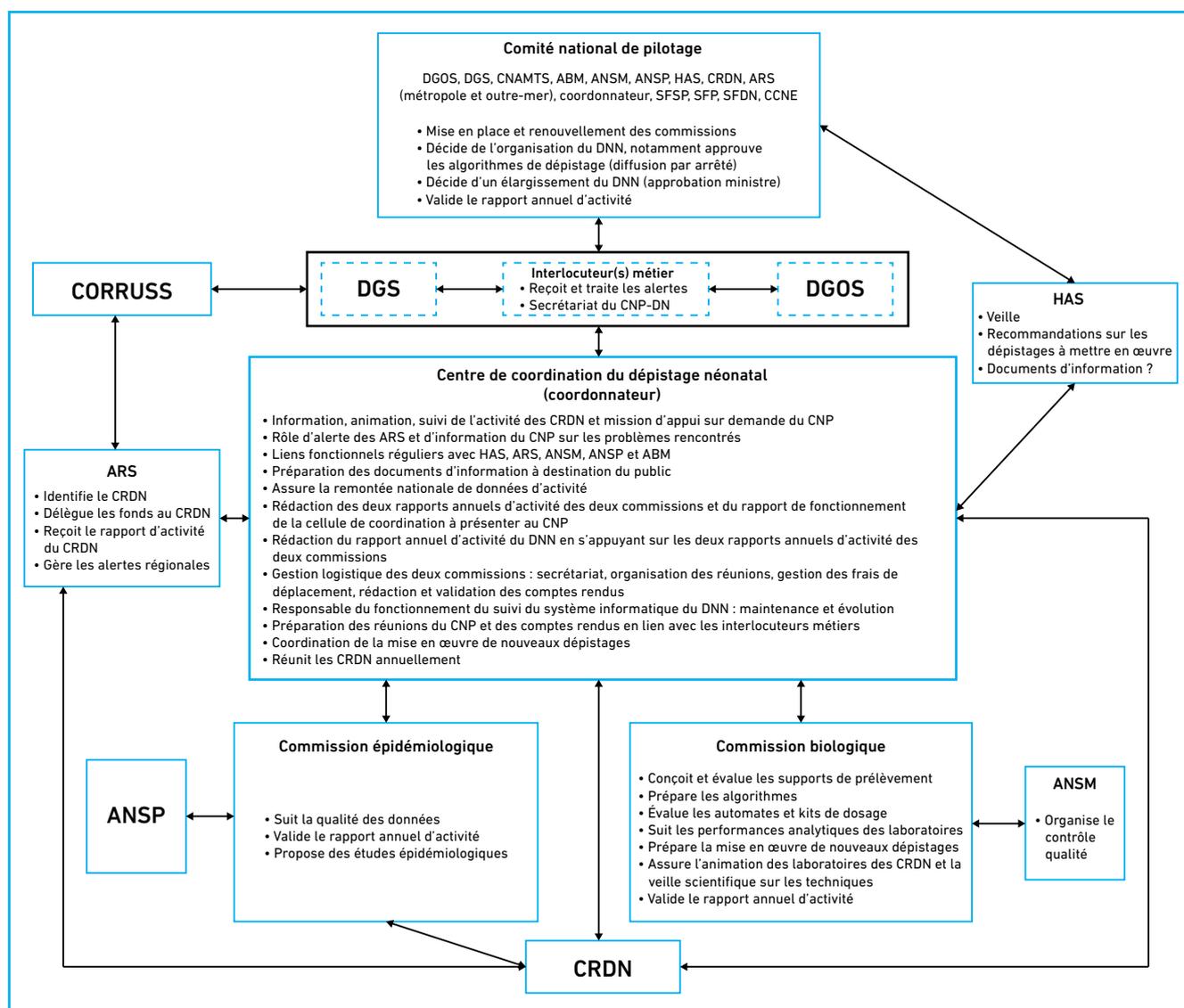


Fig. 1 : Schéma d’organisation nationale du DNN (source: MSS).

## POINTS FORTS

- Une nouvelle organisation du DNN a été mise en place le 22 février 2018, elle est opérationnelle depuis le 1<sup>er</sup> mars 2018.
- Elle était notamment nécessaire pour permettre l'extension du DNN à de nouvelles maladies.
- Chaque maladie nouvelle sera étudiée spécifiquement par un comité national de pilotage composé de partenaires de la naissance et des usagers.
- Le dépistage du déficit en MCAD sera ajouté en 2019 aux 5 maladies déjà dépistées. D'autres devraient suivre rapidement.
- Rien ne changera pour les professionnels de la naissance. Ils adresseront toujours les tests de Guthrie à leur centre régional de DNN, en rappelant que cette action de santé publique leur est imposée mais que les parents peuvent la refuser.

et des échanges d'informations sécurisés doivent être mis en place entre ces structures. Cela a posé la question de l'échelle régionale, question qui doit prendre en compte deux paramètres qui ne sont pas nécessairement antagonistes : l'efficacité et la pertinence économique.

Concernant l'efficacité, il faut trouver un équilibre entre la proximité – un atout qui plaide pour des régions pas trop grandes – et un nombre critique de NN pour que les situations de résultat anormal ne soient pas trop rares et maintiennent les acteurs du DNN en état de veille efficace. La proximité permet une très bonne réactivité, d'une part lorsqu'un dépistage est positif, d'autre part lorsqu'il y a une dérive dans le circuit du prélèvement – retard d'acheminement du papier buvard ou prélèvement défectueux, par exemple.

Concernant la pertinence économique, la recommandation de la HAS, émise en 2011, sur la mise en place du dépistage du déficit en MCAD était que les laboratoires habilités à pratiquer la MS/MS pour un DNN aient un minimum annuel de 50 000 NN à traiter, ce qui justifiait de ramener leur nombre entre 5 et 15 [6]. Un groupe de travail mis en place par la

Commission européenne a indiqué que le nombre minimum pour qu'un centre de dépistage soit "*compétent*" (notamment apte à mettre en route les bonnes procédures en cas de résultat anormal) était de 30 000 à 50 000 NN par an [10]. La réforme territoriale de 2016, regroupant certaines régions, a fixé le nombre de régions métropolitaines administratives à 13, ce qui permet de créer 1 CRDN par région, soit un total de 12 – la Corse, trop petite en nombre de naissances, reste rattachée à la région Sud. Les 5 régions d'outre-mer restent inchangées avec leurs DNN continuant à être traités par quelques régions métropolitaines, compte tenu de leur trop petit nombre respectif de naissances.

L'organisation nationale est sous la direction du **Comité national de pilotage du dépistage néonatal (CNPDN)**, présidé par la DGS et la DGOS, avec la DSS. Il est composé des différents partenaires institutionnels et professionnels : CNAMTS, ABM, ANSM, HAS, ANSP, ARS, CCNE, SFSP, SFP, SFDN, représentants de la coordination nationale du DNN, des réseaux de santé en périnatalité, de la Conférence des chefs de pôle de biologie, de l'Alliance maladies rares, du Conseil de l'ordre des sages-femmes. Ce CNPDN

met en place la coordination et le renouvellement des commissions ; il décide de l'organisation du DNN et, notamment, approuve les algorithmes du DNN qui auront été étudiés par la commission de biologie et diffusés par arrêté ; il décidera d'un élargissement à de nouvelles maladies après approbation du ministre ; il validera le rapport annuel d'activité.

Le lien entre le terrain, représenté par les CRDN et le CNPDN, se fait par l'intermédiaire d'un **Centre national de coordination du dépistage néonatal (CRCDN)**, localisé dans un CHU. Il a notamment en charge de faire fonctionner 2 commissions importantes : la biologique et l'épidémiologique (*fig. 1*).

Le DNN est donc maintenant réglementé par l'arrêté ministériel du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de DNN recourant à des examens de biologie médicale. Les CRDN ont été mis en place le 1<sup>er</sup> mars 2018 (à part deux régions, où leur ARS n'avait pas choisi le CHU d'accueil). Le CRCDN est désigné au CHU de Tours et est entré en fonction le 1<sup>er</sup> juillet 2018.

## Conclusion

Quand on cite tous ces acteurs présents sur la *figure 1*, on peut se demander si cette organisation n'est pas trop lourde. Mais elle est calquée sur ce que faisait une association loi 1901 depuis 50 ans, et les tutelles ont pris conscience qu'il n'était plus possible de continuer avec du bénévolat alors qu'il s'agit de la principale action de santé publique dans notre pays – elle touche quasiment 100 % de la population concernée, ce qui n'existe nulle part ailleurs dans les programmes de prévention. La mise en place a été longue, mais toutes les procédures pour le bon fonctionnement d'un DNN, tant au niveau locorégional que national, ont été respectées. Il faut maintenant espérer que la France sera toujours citée en exemple pour la qualité du suivi de son DNN.

## I Revues générales

### BIBLIOGRAPHIE

1. SARLES J, HUET F, CHEILLAN D *et al.* Dépistage néonatal en France : quel avenir ? *Arch Pediatr*, 2014;21:813-815.
2. HUET F, GODEFROY A, CHEILLAN D *et al.* Faut-il maintenir un dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales pour les prématurés ? *Arch Pediatr*, 2014;21:233-236.
3. Haute Autorité de santé. Recommandation en santé publique. Évaluation de l'intérêt de limiter le dépistage néonatal de l'hyperplasie congénitale des surrénales aux nouveau-nés de plus de 32 SA. 2017.
4. Instruction n° DGS/SP5/DGOS/R3/2017/155 du 5 mai 2017 relative à la réorganisation du dépistage néonatal hors surdité et aux modalités de désignation par les ARS d'un centre régional de dépistage néonatal au sein d'un établissement de santé.
5. [www.sante.gouv/les-maladies-rares.html](http://www.sante.gouv/les-maladies-rares.html)
6. Haute Autorité de santé. Évaluation de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par spectrométrie de masse en tandem. 1<sup>er</sup> volet : déficit en MCAD. "Recommandation en santé publique", 2011. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
7. CURAT AM, PIQUET A. Réalisation du test de Guthrie : nouvelle recommandation nationale. *Bulletin du Conseil national de l'ordre des sages-femmes*, 2015. [www.ordre-sages-femmes.fr](http://www.ordre-sages-femmes.fr)
8. Association française pour le dépistage et la prévention de handicaps de l'enfant. Bilan d'activité 2017.
9. ROUSSEY M, BUREL J, BALENÇON M. Le droit de l'enfant au dépistage néonatal. *Pediatr Prat*, 2016;283:11-13.
10. LOEBER JG, BURGARD P, CORNEL MC *et al.* Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inher Metab Dis*, 2012;35:603-611.

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

### Diplôme universitaire nutrition et obésité de l'enfant et de l'adolescent

Directeur de l'enseignement : Professeur P. Tounian

Comité pédagogique	Pr P. Tounian, Pr B. Dubern, Dr J. Lemale, Dr A. Lemoine, Mme L. Oderda, psychologue, Mlles H. Chantereau et M. Javalet, diététiciennes.
Organisation	– 114 heures d'enseignement d'octobre à juin, à raison de 8 sessions de 2 jours consécutifs par mois.
Programme	– Allaitement, laits infantiles, diversification, carences nutritionnelles. – Maigreurs, dyslipidémies, troubles du comportement alimentaire, pesticides, perturbateurs endocriniens, régimes déviants. – Besoins nutritionnels, évaluation de l'état nutritionnel, dénutrition, assistance nutritionnelle, microbiote intestinal et nutrition. – Spécificités de la nutrition du nouveau-né et du sportif. – Allergies alimentaires, maladie cœliaque, hypersensibilité au blé. – Prise en charge nutritionnelle des troubles digestifs, des maladies métaboliques, du diabète. – Obésité : 3 sessions de 2 jours parmi les 8 sessions.
Validation	– Examen écrit de 2h30 (coefficient 4) – Examen oral de 15 min (coefficient 1)
Droits	– Tarif étudiant : 700 € + droits universitaires – Tarif normal : 900 € + droits universitaires – Tarif organisme employeur : 1 500 € + droits universitaires

Renseignements : Mme Charline Vaubourg – Secrétariat du Pr P. Tounian – Service de Nutrition Pédiatrique  
Hôpital Trousseau – Tél : 01 44 73 64 46 – [charline.vaubourg@aphp.fr](mailto:charline.vaubourg@aphp.fr)

## Revue générale

# Lithiases rénales chez l'enfant : que rechercher ?

**RÉSUMÉ :** Les lithiases urinaires sont de plus en plus fréquentes (15 % de la population souffrira d'une lithiase au cours de la vie!) chez l'adulte comme chez l'enfant, avec une symptomatologie d'autant plus atypique que l'enfant est jeune. Elles peuvent être le plus souvent d'origine infectieuse, malformative, héréditaire mais aussi "environnementale", liées à de mauvaises habitudes alimentaires (et notamment l'excès de sel et de protéines).

Le diagnostic étiologique est primordial car il permet de proposer dans certains cas une prise en charge spécifique, en plus des mesures générales communes à toutes les lithiases (hyperhydratation, prise en charge précoce des infections urinaires). Nous présentons ici l'épidémiologie des lithiases rénales pédiatriques, le bilan de débrouillage à réaliser et la prise en charge générale et spécifique des principaux types lithiasiques.



J. BACCHETTA<sup>1, 2, 3</sup>, M. MOSCA<sup>1</sup>,  
D. DEMÈDE<sup>4</sup>,  
A. BERTHOLET-THOMAS<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Centre de Référence des Maladies Rénales Rares,

<sup>2</sup> Centre de Référence des Maladies Rares du Calcium et du Phosphore,

<sup>3</sup> Faculté de Médecine Lyon Est, Université Lyon 1,

<sup>4</sup> Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, BRON.

### Épidémiologie

Les lithiases urinaires sont de plus en plus fréquentes (15 % de la population souffrira d'une lithiase au cours de la vie!) chez l'adulte comme chez l'enfant, avec une symptomatologie d'autant plus atypique que l'enfant est jeune.

En effet, dans la série turque d'Alpay *et al.* de 162 enfants avec lithiase entre 2 mois et 16 ans, 57 % des enfants de moins de 1 an rentraient dans la maladie lithiasique par une infection urinaire ou une découverte fortuite lors d'une échographie réalisée pour une autre cause; 37 % des enfants entre 1 et 5 ans étaient diagnostiqués lors du bilan d'une hématurie macroscopique (avec 20 % de découverte fortuite); ce n'est qu'après 5 ans que 41 % des enfants présentaient une colique néphrétique (ou du moins une douleur du flanc) [1]. Globalement, l'infection urinaire n'était une porte d'entrée dans le diagnostic que chez 16 % des enfants mais, au cours du suivi, 46 % des patients présentaient au moins un épisode infectieux [1].

La maladie lithiasique peut être vectrice d'insuffisance rénale terminale

(IRT), expliquant 3 % des causes d'IRT chez les adultes arrivant en dialyse [2]. L'insuffisance rénale aiguë sera liée à un calcul obstructif sur rein unique, un calcul obstructif vésical ou urétral, ou de manière plus rare un calcul obstructif bilatéral. L'insuffisance rénale chronique est la conséquence d'une néphrocalcinose, d'une obstruction chronique ou d'infections à répétition.

### Étiologie

Les lithiases urinaires peuvent être d'origine infectieuse (notamment germes uréasiques tels *Proteus* ou moins fréquemment *Klebsiella*), malformative, héréditaire ou "environnementale", liées à de mauvaises habitudes alimentaires (et notamment l'excès de sel et de protéines).

La survenue d'une lithiase est la conséquence d'un déséquilibre entre promoteurs (calcium, oxalate, acide urique, cystine, bactéries...) et inhibiteurs (citrate, magnésium, phosphate, uromoduline...) de la cristallisation, le tout dans un environnement dépendant du volume urinaire (seuil de cristallisation)

## I Revues générales

et du pH (lithogénèse majorée des lithiases cystiniques en milieu acide ou *a contrario* des lithiases infectieuses à germes uréasiques en milieu alcalin par exemple). Dans la série turque précédemment citée, Alpay *et al.* rapportent notamment 34 % d'hypercalciurie, 33 % d'hypocitraturie (parmi lesquels 21 % en association) et 13 % de bilan métabolique normal [1].

Le diagnostic étiologique est primordial et doit être "policier", puisqu'il permet dans certains cas de proposer une prise en charge spécifique. Il commence par un interrogatoire extrêmement détaillé : antécédents personnels et familiaux de lithiases et/ou infections urinaires, consanguinité, apports hydriques (et recherche d'une polyuro-polydipsie, nycturie), supplémentation en vitamine D et habitudes alimentaires.

L'estimation des apports calciques d'une manière quantitative est possible en utilisant par exemple l'autoquestionnaire de Fardelonne, disponible sur le site du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO), et d'une manière qualitative avec la répartition des produits laitiers sur le nyctémère. Le clinicien peut estimer de manière plus rapide les apports calciques en se basant sur : 100 mL de lait de vache = 1 laitage = 1 portion de fromage = 120 à 150 mg de calcium élément. On estime aussi les apports en protéine animales (apport à chaque repas) et sodés (consommation de préparations industrielles, chips, charcuterie, etc.).

On recherche également, dans des situations particulières, la prise de médicaments potentiellement lithogènes (antiépileptiques, ceftriaxone, indinavir, sulfadiazine, etc.).

### ■ Bilan

L'examen clinique s'attache à faire le point sur la croissance, à rechercher des signes d'atteinte extra-rénale (surdité et

examen neurologique notamment) et à vérifier la pression artérielle.

Au niveau radiologique, l'échographie rénale et des voies urinaires est l'examen de référence en pédiatrie, permettant à la fois le diagnostic positif (localisation, nombre et taille des calculs), la recherche de complications (lithiase enclavée avec dilatation en amont) et la recherche de signes associés (néphrocalcinose). Un abdomen sans préparation peut être réalisé pour rechercher des calculs, plus ou moins opaques en fonction de l'étiologie : les calculs d'oxalate de calcium sont très opaques, finement spiculés ; les calculs de phosphate de calcium sont opaques, lisses, homogènes, potentiellement coralliformes ; les calculs de cystine sont moins opaques ; les calculs d'acide urique sont radiotransparents.

Du fait de l'irradiation induite et de son intérêt guère supérieur à l'échographie, le scanner n'a pas de place en première intention dans la lithiase urinaire de l'enfant.

Le bilan biologique permet de chercher des signes de gravité d'une part (fonction rénale estimée par la formule de Schwartz 2009 : débit de filtration glomérulaire estimé en mL/min pour

$1,73 \text{ m}^2 = 36,5 \times \text{taille en cm}/\text{créatinine en } \mu\text{mol/L}$ ) [3], et d'avancer dans le diagnostic étiologique d'autre part.

Au niveau sanguin, un ionogramme complet avec électrolytes (sodium, potassium, bicarbonates, calcium, phosphore, magnésium, urée, créatinine, acide urique, protidémie) ainsi qu'un bilan phosphocalcique (parathormone, 25 OH vitamine D, 1,25 dihydroxyvitamine D) permet de chercher des signes de tubulopathie proximale mais également d'anomalies du métabolisme phosphocalcique.

Au niveau urinaire, idéalement, le calcul est analysé (morphologie, analyse en spectromorphométrie infrarouge) : dans ce cas, le bilan urinaire peut être adapté en fonction des résultats. Dans le cas contraire, la créatinine, le calcium, le phosphore, le sodium, la cystine, l'oxalate, le citrate et l'acide urique, avec le calcul du rapport composé étudié/créatininurie, sont dosés le même jour que le bilan sanguin sur miction du matin fraîchement émise. Chez les enfants pouvant recueillir de manière fiable leurs urines de 24 h, cet examen est intéressant pour avoir une idée du volume total, de la consommation sodée journalière et, bien sûr, de la concentration et de l'excrétion des composés lithogènes. Le **tableau I**

Bilan sur urines de 24 h	Calcium	< 4 mg/kg/jour ou < 0,12-0,15 mmol/kg/jour
	Oxalate	< 40-45 mg/1,73 m <sup>2</sup> /jour
	Acide urique	< 815 mg/1,73 m <sup>2</sup> /jour
	Cystine	< 75 mg/1,73 m <sup>2</sup> /jour
Bilan sur "spot"	Calcium (mmol/L)	3,8 = seuil de cristallisation
	Calcium/créatinine (mmol/mmol)	< 2,0 chez les moins de 1 an < 1,5 chez les 1-3 ans < 1,0 chez les 3-5 ans < 0,8 chez les 5-10 ans < 0,6 chez les plus de 10 ans
	Oxalate/créatinine	15-260 μmol/mmol chez les moins de 1 an 11-120 μmol/mmol chez les 1-5 ans 60-150 μmol/mmol chez les 5-12 ans 2-80 μmol/mmol chez les plus de 12 ans
	Acide urique	< 0,53 mg/dL DFG
	Citrate/créatinine	0,3 à 0,7 mmol/mmol

Tableau I : Les valeurs normales du bilan urinaire en pédiatrie.

reprend les valeurs de référence en pédiatrie de ces principaux composés [4, 5]. Un examen cytot bactériologique des urines (ECBU), une bandelette urinaire (densité, pH, protéines, sang) et une cristallurie complètent le bilan urinaire.

### ■ Diagnostic étiologique

L'analyse spectromorphométrique des calculs est très importante pour orienter le diagnostic étiologique, mais elle nécessite un biologiste expérimenté : des calculs de struvite ou phospho-ammoniac-magnésiens orientent vers une cause infectieuse, des cristaux de phosphate de calcium ou d'oxalate de calcium dihydraté (weddelite) vers une hypercalciurie, des calculs de cystine vers une cystinurie, des calculs d'urate vers une anomalie des purines, des calculs de xanthine vers une xanthinurie, des calculs de 2,8-dihydroxyadénine vers un déficit en adénosine phosphoribosyltransférase (APRT) et des calculs médicamenteux vers une cause iatrogène.

Dans le domaine de la lithiase pédiatrique, la composition des calculs évolue au cours du temps : dans la série de Necker évaluant 1 579 calculs analysés entre 1987 et 2007, à un âge moyen de  $6,3 \pm 5,4$  ans chez les garçons et  $9,4 \pm 5,5$  ans chez les filles, les calculs d'origine infectieuse sont en baisse significative (surtout chez les filles), avec une progression dans les deux sexes des calculs calcium-dépendants, très probablement en lien avec les modifications des comportements nutritionnels [6].

Les lithiases génétiques doivent être évoquées devant des lithiases bilatérales et multiples, à début précoce, avec récurrences fréquentes, chez des enfants avec antécédents familiaux de lithiase et/ou une consanguinité. Une néphrocalcinose peut être associée, de même qu'une atteinte tubulaire (polyuropolydipsie, acidose métabolique, anomalies de la concentration des

urines...) et/ou des signes extra-rénaux. La connaissance des étiologies génétiques des lithiases a progressé de manière exponentielle ces dernières années, une vingtaine de causes d'hypercalciurie génétique étant en effet répertoriées [7, 8]. On peut ainsi proposer la classification suivante des lithiases héréditaires :

- selon la partie du tubule atteinte : tubule proximal (maladie de Dent) [9], anse ascendante de l'anse de Henlé (syndrome de Bartter), tubule distal et tube collecteur (acidose tubulaire distale, pseudo-hypo-aldostéronisme de type 2, mutation des paracellines/clauidines et syndrome hypercalciurie/hypomagnésémie/insuffisance rénale) [10];
- maladie lithiasique monogénique (cystinurie, hyperoxalurie, pathologie du métabolisme des purines, xanthinurie, déficit en APRT) [5, 11, 12];
- maladie lithiasique par anomalies du métabolisme phosphocalcique (hypersensibilité à la vitamine D et mutation de la 24-hydroxylase, pathologies

## POINTS FORTS

- Les lithiases urinaires sont de plus en plus fréquentes, même en pédiatrie.
- Elles peuvent être d'origine infectieuse, malformatives, héréditaires ou "environnementales", liées à de mauvaises habitudes alimentaires.
- Le diagnostic étiologique est "policié", reposant sur un interrogatoire détaillé, un bilan biologique et parfois la génétique.
- La prise en charge de toute lithiase repose sur l'hyperhydratation ; des traitements spécifiques peuvent être rajoutés en fonction de l'étiologie (alcalinisation, diurétiques thiazidiques, pyridoxine, dérivés sulfhydryles, etc.).
- Une révolution thérapeutique est en marche dans les hyperoxaluries, formes sévères de lithiases héréditaires, permettant de penser que dans un futur proche les patients auront une injection sous-cutanée tous les 3 à 6 mois d'un modulateur de l'ARN au lieu de se voir proposer une transplantation combinée foie/rein !

hypophosphatémiantes et hypercalciuriantes par mutation des cotransporteurs Na/phosphore Npt2a et Npt2c ou de l'échangeur NHERF1) [13, 14].

Étant donné la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents et donc des conséquences thérapeutiques potentielles, il est donc fondamental d'avancer le plus possible dans le diagnostic étiologique. Par exemple, le diagnostic d'une hyperoxalurie génétique doit être fait car d'une part la stratégie de transplantation en cas d'IRT sera adaptée (contre-indication de la transplantation rénale isolée dans les hyperoxaluries type 1), et d'autre part les perspectives thérapeutiques récentes dans le domaine sont complètement révolutionnaires : dans un futur proche, d'une pathologie nécessitant une transplantation combinée foie/rein, l'hyperoxalurie deviendrait (deviendra ?) une pathologie ne nécessitant qu'une injection sous-cutanée tous les 3 à 6 mois d'un modulateur de l'ARN [15]...

## I Revues générales

### ■ Prise en charge

Dans tous les cas, en cas de maladie lithiasique à l'âge pédiatrique, des mesures générales communes à toutes les lithiases doivent être mises en place : hyperhydratation (classiquement 2 à 3 L/m<sup>2</sup>/jour, avec parfois la nécessité en cas de pathologie lithiasique active d'induire une "potomanie" la nuit ou de proposer une hydratation nocturne par sonde nasogastrique ou gastrostomie), conseils nutritionnels généraux (apports calciques à la limite inférieure des apports journaliers recommandés pour l'âge sauf cas exceptionnels de mutation de la 24-hydroxylase, limitation des apports sodés et protidiques, stimulation des apports en potassium donc en fruits et légumes si la fonction rénale est normale) et prise en charge précoce des infections urinaires. La pression artérielle doit être normale et les médicaments potentiellement lithogènes doivent être évités.

La modulation du pH urinaire est un élément très important dans la prise en charge de certaines lithiases, par exemple dans la cystinurie, avec un objectif de pH urinaire qui doit être entre 7,5 et 8 au prix d'une alcalinisation régulière. De nouveaux traitements alcalinisants de longue durée d'action, permettant de limiter les prises en deux prises par jour, sont actuellement en cours d'évaluation avec des premiers résultats qui semblent très prometteurs, et qui devraient permettre d'améliorer la qualité de vie des patients et l'observance.

Les traitements spécifiques qui peuvent être proposés sont résumés dans le **tableau II**, néanmoins leur utilisation doit être réservée aux centres experts.

La prise en charge chirurgicale des lithiases est parfois nécessaire. Autant que faire se peut, elle doit privilégier les techniques non invasives telles la lithotritie extracorporelle (sous anesthésie

générale à l'âge pédiatrique), l'ablation du calcul par urétéroscopie souple associée éventuellement à la mise en place de JJ par des chirurgiens urologues pédiatres formés à la lithiase urinaire de l'enfant.

### ■ Conclusion

Les lithiases urinaires affectent 10 à 15 % de la population dans les pays développés. Même si elles sont 30 fois moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, elles ne sont pas exceptionnelles à l'âge pédiatrique. Il s'agit le plus souvent de lithiases calciques, avec un rôle important des habitudes alimentaires dans leur genèse. Néanmoins, la lithiase pédiatrique doit systématiquement faire éliminer une lithiase d'origine génétique, qui peut parfois bénéficier d'une prise en charge spécifique en plus de la prise en charge générale commune à toute lithiase.

Souvent, lors de la première consultation, l'enfant et ses parents sont déçus de ne partir qu'avec un seul traitement, "boire" : sur la durée, c'est probablement un des objectifs les plus difficiles à réaliser !

Anomalie	Traitement proposable	Remarques
Hypercalciurie ; cystinurie ; hyperoxalurie ; hyperuricurie	Citrate de potassium 50 à 150 mg/kg/jour en 3 prises, avec augmentation progressive des doses	À prendre au milieu des repas, risque d'épigastalgies ; en cas d'insuffisance rénale, risque d'hyperkaliémie (proposition du citrate de sodium)
Hypercalciurie	Hydrochlorothiazide 0,5 à 2 mg/kg/jour en 1 à 2 prises	Risque d'hypokaliémie, asthénie, protection solaire, prévoir surveillance biologique régulière, traitement à arrêter en cas de gastro-entérite aiguë
Cystinurie	Dérivé sulfhydryle : tiopronine ou D-pénicillamine	Uniquement en cas d'échec de la prise en charge générale et de l'alcalinisation ; suivi biologique régulier nécessaire
Hyperoxalurie	Pyridoxine	Uniquement dans les formes vitamino-dépendantes
Mutation de la 24-hydroxylase	Fluconazole ou kétoconazole	Pour diminuer la synthèse endogène de 1-25 OH <sub>2</sub> vitamine D
Acide urique	Allopurinol	

**Tableau II :** Traitements spécifiques des lithiases en pédiatrie en fonction de la pathologie sous-jacente (indications réservées aux centres experts).

### BIBLIOGRAPHIE

- ALPAY H, OZEN A, GOKCE I *et al.* Clinical and metabolic features of urolithiasis and microlithiasis in children. *Pediatr Nephrol*, 2009;24:2203-2209.
- JUNGERS P, JOLY D, BARBEY F *et al.* ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis*, 2004;44:799-805.
- SCHWARTZ GJ, WORK DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009;4:1832-1843.
- CAMERON MA, SAKHAE K, MOE OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol*, 2005;20:1587-1592.
- COCHAT P, RUMSBY G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*, 2013;369:649-658.
- DAUDON M. [Component analysis of urinary calculi in the etiologic diagnosis of urolithiasis in the child]. *Arch Pediatr*, 2000;7:855-865.

7. STECHMAN MJ, LOH NY, THAKKER RV. Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol*, 2009;24:2321-2332.
8. SCHLINGMANN KP, KAUFMANN M, WEBER S *et al*. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*, 2011;365:410-421.
9. BLANCHARD A, CURIS E, GUYON-ROGER T *et al*. Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int*, 2016;90:430-439.
10. GODRON A, HARAMBAT J, BOCCIO V *et al*. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: phenotype-genotype correlation and outcome in 32 patients with CLDN16 or CLDN19 mutations. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012;7:801-809.
11. HARAMBAT J, BOLLÉE G, DAUDON M *et al*. APRT Study Group. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency in children. *Pediatr Nephrol*, 2012;27:571-579.
12. DISS M, RANCHIN B, BROLY F *et al*. [Type 1 xanthinuria: Report on three cases]. *Arch Pediatr*, 2015;22:1288-1291.
13. PRIÉ D, UREÑA TORRES P, FRIEDLANDER G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int*, 2009;75:882-889.
14. MOLIN A, BAUDOIN R, KAUFMANN M *et al*. CYP24A1 mutations in a cohort of hypercalcemic patients: evidence for a recessive trait. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:E1343-E1352.
15. DUTTA C, AVITAH-LCURTIS N, PURSELL N *et al*. Inhibition of glycolate oxidase

with dicer-substrate siRNA reduces calcium oxalate deposition in a mouse model of primary hyperoxaluria type 1. *Mol Ther*, 2016;24:770-778.

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

**réalités**  
PÉDIATRIQUES

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES ANNÉE PÉDIATRIQUE REVUE DE PRESSE UN GERME ET SA PRÉVENTION CONTACT

**Editorial : Promouvoir la scolarité chez l'enfant et l'adolescent... surtout quand les circonstances la rendent difficile**  
Par S. Auvin  
DOSSIER : ÉCOLE

DOSSIER : NÉONATOLOGIE

BILLET DU MOIS

28 AVRIL 2019  
Le petit prince et le chercheur

14 MARS 2019  
Plonger dans le paysage

Retransmission **EN DIFFÉRÉ**  
20<sup>th</sup> Journées interactives de Réalités Pédiatriques  
Symposium organisé par **Gagge & Nutrinon**

**www.realites-pediatriques.com**

## I Revues générales

# Ingestion de corps étrangers : lesquels extraire ?

**RÉSUMÉ :** La majorité des corps étrangers ingérés par les enfants est éliminée spontanément, sans manifestation clinique ni complication. La décision de réaliser ou non une extraction endoscopique, le degré d'urgence, le meilleur moment pour réaliser cette extraction ainsi que la surveillance après extraction dépendent de nombreux paramètres : liés au corps étranger lui-même (taille, nature [piles, aimant], caractère traumatisant ou non, localisation) mais également liés au patient (âge, symptomatologie, antécédents médicaux).

Les piles boutons localisées dans l'œsophage, même en l'absence de symptômes, et les piles boutons symptomatiques localisées dans l'estomac doivent être extraites sans délai (idéalement dans les 2 h). Les corps étrangers œsophagiens ou gastriques symptomatiques, traumatisants (corps étrangers pointus, coupants), de grande taille et les aimants quand ils sont multiples doivent être extraits en urgence.



### L. MICHAUD

Unité de Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition, Clinique de pédiatrie, Pôle enfant et Centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage (CRACMO), Hôpital Jeanne de Flandre, CHU LILLE.

L'ingestion d'un corps étranger (CE) est le plus souvent accidentelle chez l'enfant et survient surtout avant l'âge de 5 ans. Si la plupart des CE ingérés traversent le tractus digestif sans manifestation clinique ni complication, 10 à 20 % d'entre eux doivent être extraits par voie endoscopique, et moins de 1 % nécessite un traitement chirurgical en raison d'une complication majeure (obstruction digestive, perforation, appendicite) [1-2].

Les symptômes liés à l'ingestion d'un CE dépendent de l'âge du patient, de ses antécédents (notamment chirurgie œsophagienne), de la taille, du type et de la localisation du CE et/ou de la survenue d'une complication (ulcération, perforation digestive...).

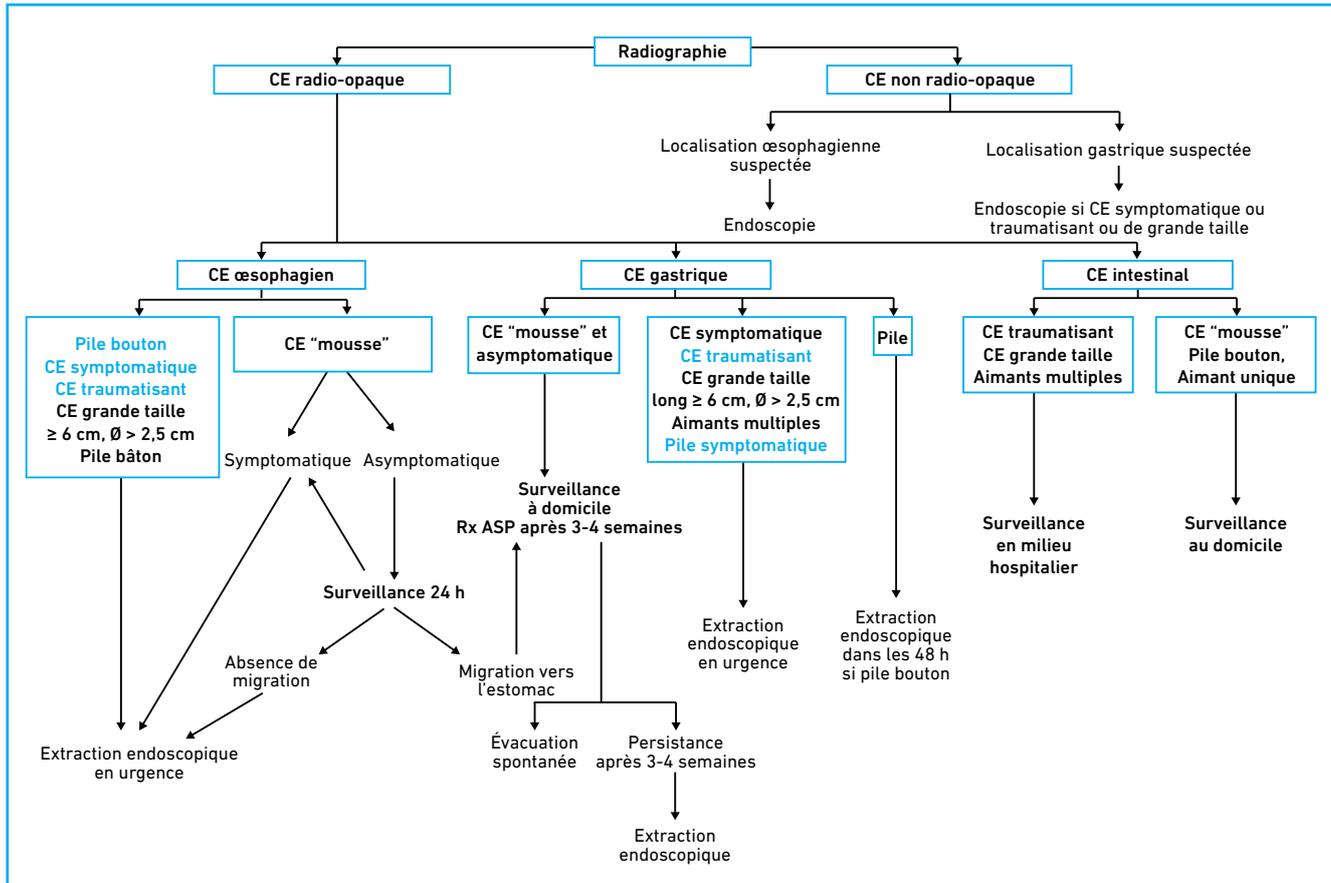
Le CE est souvent radio-visible. L'ingestion est confirmée par une radiographie comprenant le cou, le thorax et la partie supérieure de l'abdomen. Si nécessaire, le cliché de profil du cou et du thorax confirme la position

œsophagienne du CE, postérieure par rapport aux clartés antérieures du larynx, de la trachée et de la carène. Dans l'abdomen, un positionnement postérieur du CE correspond à une localisation dans le duodénum, qui est rétropéritonéal.

Pour un CE radiotransparent, en cas de doute sur sa localisation œsophagienne, on peut réaliser une opacification œsophagienne avec un produit de contraste hydrosoluble. Si le CE n'est pas visualisé, la possibilité d'ingestion d'un CE radiotransparent ne peut pas être écartée, car il peut avoir migré dans le tractus digestif inférieur. En cas de doute persistant, une endoscopie œsogastroduodénale est indiquée.

### Conduite à tenir en cas d'ingestion de CE digestif : faut-il l'extraire ?

La décision et le degré d'urgence de l'extraction du CE dépendent de sa localisation, de sa taille, de sa nature toxique ou



**Fig. 1 :** Algorithme pour la prise en charge d'un enfant suspect d'ingestion d'un corps étranger digestif. En bleu, extraction en urgence absolue, idéalement dans les 2 h. Rx ASP : radiographie d'abdomen sans préparation ; CE : corps étranger.

à risque lésionnel, de son caractère traumatisant, de la symptomatologie et des antécédents de l'enfant [3-4]. L'ingestion de piles, en raison du risque de complications graves de survenue rapide, justifie une attitude spécifique. La conduite à tenir en fonction de la localisation du CE est résumée dans la **figure 1**.

### 1. Corps étranger œsophagien (pile exclue)

Le principal risque lié à la présence d'un CE dans l'œsophage est la survenue d'ulcérations œsophagiennes, qui peuvent se compliquer de perforation ou de sténose secondaire. Il est recommandé de réaliser l'extraction endoscopique en urgence absolue, idéalement dans les 2 h :  
– de tout CE symptomatique quelle que soit sa localisation œsophagienne, en

particulier en cas de douleurs rétro-sternales, de gêne respiratoire, d'hyper-sialorrhée, d'hématémèse. Une gêne rétro-sternale isolée n'est pas une indication à une extraction en urgence ;  
– d'un CE traumatisant (objet pointu, coupant) (**fig. 2**).

Il est recommandé de réaliser l'extraction endoscopique en urgence, au plus vite et dans tous les cas avant 24 h d'un CE œsophagien de grande taille (diamètre > 2,5 cm et/ou longueur > 6 cm).

Une surveillance en milieu hospitalier pendant au maximum 24 h est proposée en cas d'ingestion d'un CE "mousse" (pile exclue), non traumatisant (pièce, aimant unique) et localisé dans l'œsophage chez un patient asymptomatique. Le CE passe en effet souvent de



**Fig. 2 :** Radiographie de thorax : corps étranger traumatisant (clou) situé dans le 1/3 supérieur de l'œsophage.

façon spontanée dans l'estomac, avant d'être évacué dans les selles. La prise de quelques gorgées d'eau (1/2 verre d'eau au maximum avant 2 ans, 1 verre d'eau au maximum après 2 ans) est possible afin de favoriser la migration du CE [5]. L'extraction endoscopique est réalisée

## I Revues générales

si le CE reste localisé dans l'œsophage au-delà de 24 h ou en urgence en cas d'apparition de symptômes (douleurs, vomissements...).

### 2. Corps étranger gastrique ou duodéal (pile exclue)

Le CE intragastrique ou duodéal est le plus souvent asymptomatique en l'absence de complication. En raison du risque d'impaction suivie de perforation ou de lésions digestives, en particulier au niveau intestinal, le CE gastrique/duodéal est extrait en urgence s'il est de grande taille (diamètre > 2,5 cm, longueur > 6 cm), idéalement dans les 2 h s'il est caustique ou potentiellement traumatisant (pointu [aiguille, épingle, clou, punaise] ou tranchant). L'ingestion d'un CE tranchant ou pointu augmente le risque de complication : on passe de moins de 1 % pour tous types de CE gastrique/duodéal confondus à plus de 15 à 35 % [6].

Le CE gastrique/duodéal est également extrait en urgence si l'enfant est symptomatique.

Le CE gastrique non traumatisant, de petite taille, non toxique et non caustique (pièce de monnaie, bille, aimant unique (**fig. 3**)) n'est enlevé qu'en cas de persistance dans l'estomac au moins 3 à 4 semaines après son ingestion chez



**Fig. 3 :** Vue endoscopique d'un corps étranger "mousse" (pièce) localisé dans l'estomac.

un enfant asymptomatique, plus rapidement en cas de symptomatologie ulcéreuse ou d'obstruction pylorique.

### 3. Corps étranger intestinal

Le transit spontané permet le plus souvent l'élimination d'un CE intestinal. En cas de CE non traumatisant, une surveillance des selles est réalisée à domicile et un contrôle radiologique proposé si le CE n'est pas retrouvé dans les selles au bout de 7 à 10 jours. En cas de CE intestinal traumatisant et/ou de grande taille, une surveillance en milieu hospitalier jusqu'à évacuation du CE est proposée.

### 4. Cas particuliers : pile bouton, pile bâton, aimant, bézoard, impaction alimentaire œsophagienne, sachet de drogue

#### >>> Pile bouton ("miniaturisée")

L'ingestion d'une pile bouton justifie une attitude spécifique [7]. Cette pile peut être à l'origine de quatre types de complications : brûlures électriques par courant de faible voltage (qui en fait toute la gravité), lésions de la muqueuse liées à la libération de substances caustiques, lésions par compression au niveau œsophagien et toxicité de substances contenues dans les piles (**fig. 4**). Des complications digestives rares mais sévères et parfois létales (perforation digestive, hémorragies, fistule œsotrachéale ou œso-aortique) ont été rapportées [8, 9].



**Fig. 4 :** Lésions œsophagiennes secondaires à la présence d'une pile bouton dans l'œsophage.

Une pile bouton de localisation œsophagienne doit être extraite en urgence absolue, idéalement dans les 2 h qui suivent son ingestion même en l'absence de symptômes.

Une pile bouton de localisation gastrique doit être extraite si elle reste en position intragastrique plus de 48 h chez un enfant asymptomatique, ou en urgence idéalement dans les 2 h en cas de symptômes cliniques ou si l'enfant a avalé dans le même temps un aimant.

Une pile bouton de localisation intestinale nécessite, en l'absence de symptôme, une simple surveillance clinique et la surveillance des selles au domicile jusqu'à l'évacuation spontanée de la pile.

#### >>> Pile bâton

Une pile bâton bloquée dans l'œsophage doit être extraite en urgence absolue, idéalement dans les 2 h qui suivent son ingestion en cas de symptômes, et en urgence en l'absence de symptômes.

Une pile bâton intragastrique doit être extraite en urgence en cas de symptômes (vomissements, douleurs abdominales). Si le patient est asymptomatique, l'extraction peut être programmée dans les 7 à 14 jours.

#### >>> Aimant

L'ingestion de plusieurs aimants, ou d'un aimant et d'un CE métallique ingérés ensemble ou séparément sur une période allant de quelques minutes à plusieurs heures, expose à des risques de compression des parois intestinales secondaires à l'attraction de deux aimants, puis de nécrose des parois du grêle, de perforation et/ou de fistule, ou encore de *volvulus* (**fig. 5**).

L'ingestion simultanée de plusieurs aimants nécessite leur extraction en urgence en cas de localisation œsophagienne et gastrique avant le passage de l'angle duodéal. En cas de localisation

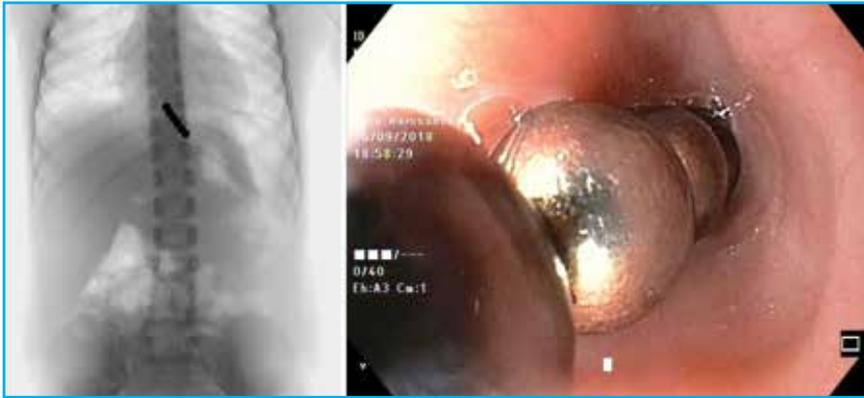


Fig. 5: Aimants multiples (billes) situés à la jonction œsogastrique.

intestinale, une surveillance clinique et radiologique est nécessaire, pouvant conduire en cas de syndrome douloureux abdominal aigu à une laparotomie.

#### >>> Bézoard

Le bézoard est une concrétion de substances ingérées se formant dans le tube digestif, habituellement dans l'estomac. Il est de nature diverse : lactobézoard, phytobézoard composé de substances végétales non digérées, trichobézoard composé de cheveux ou de fibres textiles. L'extraction endoscopique du trichobézoard est le plus souvent impossible du fait de sa taille et de l'impossibilité de le fragmenter, et dangereuse du fait de la nécessaire répétition des manœuvres endoscopiques (fig. 6). Une extraction chirurgicale est habituellement nécessaire [10].



Fig. 6: Trichobézoard gastrique.

#### >>> Impaction alimentaire œsophagienne

En cas d'impaction alimentaire œsophagienne, une extraction endoscopique en urgence est réalisée si le patient est symptomatique, mais une gêne rétrosternale isolée n'est pas une indication à une extraction en urgence (fig. 7).

Une surveillance en milieu hospitalier pendant au maximum 24 h est proposée si le patient est asymptomatique (en raison d'un passage spontané dans l'estomac fréquent). Une extraction endoscopique est réalisée si l'aliment reste localisé dans l'œsophage au-delà de 24 h ou en urgence si des symptômes apparaissent (douleurs, vomissements...). Dans cette situation, il faut rechercher une œsophagite à éosinophiles ou une sténose congénitale de l'œsophage,



Fig. 7: Impaction alimentaire œsophagienne en amont d'une sténose congénitale de l'œsophage.

ou anastomotique en cas d'antécédent d'atrésie de l'œsophage.

#### >>> Drogue

En raison du risque de perforation, les sachets de drogue ingérés (*body packing*) ne sont pas extraits par voie endoscopique. Le risque de rupture ou de fuite de ces sachets peut être fatal. Une surveillance en milieu hospitalier est réalisée jusqu'à l'expulsion complète des sachets. Une extraction chirurgicale des sachets peut être indiquée en l'absence de migration ou de signe d'occlusion.

#### Technique d'extraction des CE digestifs

Si la radiographie initiale a été réalisée plusieurs heures avant l'extraction, il est nécessaire de contrôler la localisation du CE juste avant l'anesthésie car il peut avoir migré. Quel que soit le CE œsophagien ou gastrique, les vomissements provoqués et la prescription d'émétiques sont inefficaces et dangereux, donc formellement proscrits.

En cas d'extraction, le retrait du CE par voie endoscopique, sous anesthésie générale avec intubation trachéale, est la technique de référence. L'endoscopie permet la visualisation de la muqueuse œsogastroduodénale à la recherche de lésions induites par le CE, et la réalisation de gestes précis sous contrôle de la vue. En cas de CE pointu ou tranchant, l'utilisation d'un capuchon protecteur ou d'un tube plastique placé à l'extrémité de l'endoscope en permet l'extraction sans risque de lésions de la paroi œsophagienne au moment du retrait. Les CE localisés au niveau de la partie supérieure de l'œsophage peuvent également être extraits par les ORL avec un endoscope rigide. L'utilisation d'une sonde aimantée permet l'extraction d'un CE métallique, mais doit être évitée en cas d'objet pointu ou tranchant pour prévenir des lésions de la muqueuse œsophagienne lors du retrait.

## I Revues générales

Après le retrait d'un CE pouvant être à l'origine de lésions au niveau du tractus digestif haut, il est indispensable de contrôler l'absence de lésions secondaires à l'ingestion du CE et/ou au retrait de celui-ci. En cas d'impaction d'un CE alimentaire, des biopsies œsophagiennes doivent être réalisées afin de rechercher une œsophagite à éosinophiles.

### ■ Conclusion

La plupart des CE sont ingérés accidentellement et éliminés spontanément sans complication. Cependant, 10 à 20 % d'entre eux doivent être extraits et 1 % se complique.

La prévention de ces accidents est essentielle : information des parents sur les dangers et les risques d'ingestion de CE chez l'enfant, tout particulièrement sur les piles boutons, les aimants et les CE pointus ou tranchants.

### BIBLIOGRAPHIE

- MICHAUD L, BELLAÏCHE M, OLIVES JP. Ingestion de corps étrangers chez l'enfant. Recommandations du Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques. *Arch Pediatr*, 2009;16: 54-61.
- MICHAUD L, MAS E, OLIVES JP. Caustiques et corps étrangers. In: *Gastroentérologie pédiatrique. Progrès en pédiatrie*. GOTTRAND F, D TURCK D éd. Doin, Paris, 2016:56-67.
- THOMSON M, TRINGALI A, DUMONCEAU JM *et al*. Paediatric gastrointestinal endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:133-153.
- KRAMER RE, LERNER DG, LIN T *et al*. Management of ingested foreign bodies in children: a clinical report of the NASPGHAN Endoscopy Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015;60:562-574.
- WALTZMAN ML, BASKIN M, WYPIJ D *et al*. A randomized clinical trial of the man-

## POINTS FORTS

- Quelle que soit sa localisation œsophagienne, extraction endoscopique en urgence de tout corps étranger symptomatique et/ou de grande taille (diamètre > 2,5 cm et/ou longueur > 6 cm) et/ou traumatisant (objet pointu, coupant).
- Surveillance en milieu hospitalier pendant au maximum 24 h d'un CE œsophagien "mousse", non traumatisant (pièce, aimant unique) chez un patient asymptomatique.
- Extraction en urgence d'un CE symptomatique et/ou de grande taille (diamètre > 2,5 cm et/ou longueur > 6 cm) et/ou traumatisant (objet pointu, coupant : clou, aiguille...) de localisation gastrique ou duodénale.
- Pas d'extraction en urgence d'un CE de petite taille, non traumatisant, non toxique et non caustique (pièce, aimant unique...). Extraction si le CE persiste dans l'estomac au-delà de 3 à 4 semaines ou si l'enfant devient symptomatique.
- Toute pile bouton bloquée dans l'œsophage doit être extraite en urgence, au mieux dans les 2 h qui suivent son ingestion.
- Extraction en urgence d'une pile bouton intragastrique ou duodénale en cas de symptômes (vomissements, douleurs abdominales).
- Une pile bâton bloquée dans l'œsophage doit être extraite dans les 2 h qui suivent son ingestion en cas de symptômes, en urgence avant 24 h en l'absence de symptômes.
- Extraction en urgence d'une pile bâton intragastrique en cas de symptômes (vomissements, douleurs abdominales).
- Extraction endoscopique en urgence en cas d'ingestion de plusieurs aimants (ou d'un aimant et d'un CE métallique) œsophagiens, gastriques et/ou duodénaux. Si plusieurs aimants sont localisés dans l'intestin, surveillance en milieu hospitalier jusqu'à leur élimination.

agement of esophageal coins in children. *Pediatrics*, 2005;116: 614-619.

- TOKAR B, CEVIK AA, ILHAN H. Ingested gastrointestinal foreign bodies: predisposing factors for complications in children having surgical or endoscopic removal. *Pediatr Surg Int*, 2007;23:135-139.
- LITOVITZ T, WHITAKER N, CLARK L *et al*. Emerging battery-ingestion hazard: clinical implications. *Pediatrics*, 2010;125:1168-1177.
- KROM H, VISSER M, HULST JM *et al*. Serious complications after button battery ingestion in children. *Eur J Pediatr*, 2018;177:1063-1070.

9. THOMSON M, SHARMA S. The hazards of button battery ingestion. *Arch Dis Child*, 2015;100:1010-1011.

- HOOPER K, PIOTROWSKI J, ST PIERRE K *et al*. Simultaneous gastric and small intestinal trichobezoars - a hairy problem. *J Pediatr Surg*, 2006;41:1495-1497.

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

## Revue générale

# Pourquoi doit-on craindre les carences lipidiques en pédiatrie ?

**RÉSUMÉ :** En pédiatrie, les carences lipidiques sont bien plus fréquentes et délétères que les potentiels excès, il est donc essentiel de les prévenir. Les carences quantitatives doivent être évitées en ajoutant des graisses (huile, beurre) dans chacun des plats salés du nourrisson et en proscrivant les aliments allégés en lipides chez l'enfant plus âgé. Les carences qualitatives concernent les acides gras essentiels (acides linoléique et  $\alpha$ -linoléique) et leurs dérivés (acides arachidonique [ARA] et docosahexaénoïque [DHA]). Chez le nourrisson non allaité, les formules actuellement enrichies en DHA et ARA devront être privilégiées, en attendant l'application de la directive européenne qui imposera un enrichissement systématique en DHA à partir de février 2020.

Après cette date, seules les préparations contenant à la fois du DHA et de l'ARA (dont l'ajout ne sera pas obligatoire) devront être prescrites afin de prévenir d'éventuelles carences en ARA. Chez l'enfant plus âgé, les consommations d'huiles végétales et de poissons 1 à 2 fois par semaine assureront les apports en acides gras essentiels et en DHA.



**P. TOUNIAN<sup>1</sup>, M. BELLAÏCHE<sup>2</sup>, P. LEGRAND<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS,

<sup>2</sup> Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques, Hôpital Robert-Debré, PARIS,

<sup>3</sup> Biochimie/Nutrition Humaine, Agrocampus-Ouest, RENNES.

Les graisses, surtout celles d'origine animale, ont mauvaise presse chez l'adulte. Elles sont en effet accusées d'augmenter les risques de maladies cardiovasculaires, de dyslipidémies et d'obésité, bien que les arguments objectifs pour soutenir ces attaques soient parfois discutables. Probablement par adultomorphisme, cette crainte des lipides conduit certains parents à en limiter les apports chez leurs enfants. Si les effets délétères potentiels d'un excès de lipides sont déjà contestables chez l'adulte en situation d'équilibre énergétique, ils sont en revanche totalement injustifiés chez l'enfant. C'est au contraire de carences lipidiques que les enfants risquent de souffrir, comme nous allons le montrer dans cet article.

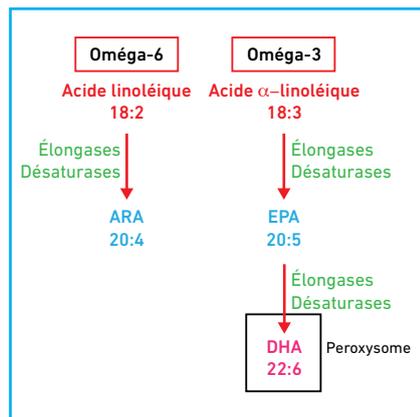
### Mieux connaître les lipides et leur importance chez l'enfant

Les êtres humains ont la capacité de synthétiser tous les acides gras dont ils ont

besoin, excepté les acides gras essentiels (AGE) – l'acide linoléique (AL) et l'acide  $\alpha$ -linoléique (AAL) –, qui doivent donc obligatoirement provenir de leur alimentation. À partir de ces AGE, sont synthétisés les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPILC), dérivés indispensables pour notamment le développement des structures cérébrales et du système immunitaire. L'AL est ainsi le précurseur de l'acide arachidonique (ARA) dans la série oméga-6 et l'AAL le précurseur de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) à partir duquel est fabriqué l'acide docosahexaénoïque (DHA), dans la famille oméga-3 (*fig. 1*).

Si le DHA contribue avant tout au fonctionnement cérébral, le rôle de l'ARA s'étend au-delà des fonctions neuronales. En effet, le DHA est capital au développement et à la maturation de la matière grise corticale et de la rétine, mais aussi pour la synaptogénèse cérébrale. L'ARA participe surtout à la myélinisation au niveau cérébral, mais il est aussi présent

## I Revues générales



**Fig. 1 :** Représentation schématique de la conversion des acides gras essentiels en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPILC) : ARA (acide arachidonique), EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque). Sous chaque acide gras, le premier nombre correspond au nombre de carbone, le second au nombre de doubles liaisons. Les élongases allongent la chaîne de carbone, les désaturases ajoutent des doubles liaisons. Ce sont les mêmes enzymes qui assurent la synthèse des AGPILC oméga-6 et oméga-3, leurs substrats entrent donc en compétition.

dans bien d'autres tissus dont notamment les cellules immunitaires, où il contribue par l'intermédiaire des éicosanoïdes dont il est le précurseur, au développement de l'immunité anti-infectieuse et de la tolérance allergénique, le cœur et les muscles [1].

La transformation des AGE en dérivés AGPILC se fait par incorporation de doubles liaisons (par les désaturases) et par élongation de la chaîne carbonée (par les élongases) (**fig. 1**), mais avec une activité insuffisante pour assurer la synthèse du DHA (le plus long et le plus insaturé des AGPILC). Dans la mesure où ces enzymes sont communes pour les séries oméga-6 et oméga-3, les AGE entrent en compétition pour la synthèse des différents AGPILC. Un déséquilibre des apports en AGE précurseurs AL/AAL peut ainsi conduire à un déficit de synthèse d'ARA ou de DHA.

Compte tenu de cette compétition potentielle et de la faible capacité de conversion jusqu'au DHA, qui arrive en bout de chaîne et qui demande de surcroît

une étape effectuée dans les peroxy-somes (**fig. 1**), la production de DHA peut parfois être insuffisante. Devant l'importance du DHA dans le développement neurologique, un apport minimal est recommandé chez l'enfant de 0 à 18 ans [2, 3]. Il a été de ce fait parfois qualifié d'acide gras conditionnellement indispensable, et même classé comme indispensable dans les dernières recommandations françaises [2].

L'importance des lipides chez le nouveau-né et le jeune nourrisson est étayée par la composition du lait de mère, puisqu'ils représentent environ 50 % de l'énergie apportée [4]. La composition des acides gras du lait de mère est relativement indépendante de l'alimentation maternelle, excepté pour les AGE et le DHA dont la concentration est fonction de leurs apports chez la mère [5].

### Carences quantitatives en lipides

#### 1. De 0 à 6 mois

En référence au lait de mère, les lipides doivent représenter 50 % des apports énergétiques quotidiens [2, 3]. Chez le nourrisson allaité, ces apports quantitatifs sont par définition assurés, indépendamment de l'alimentation de la mère. Chez le nourrisson alimenté par un lait infantile, les lipides représentent en moyenne 46 % des apports énergétiques dans les préparations pour nourrissons (1<sup>er</sup> âge) [6] et permettent ainsi d'assurer également les besoins quantitatifs.

#### 2. De 6 à 12 mois

Les lipides doivent représenter au moins 40 % des apports énergétiques totaux [2, 3]. Seul l'ajout systématique de graisses (beurre, crème, huile, margarine) dans tous les plats salés, faits maison ou en petits pots, permet d'atteindre cet objectif. En effet, même en enrichissant ces repas avec des

lipides, les 40 % d'apports énergétiques sous forme de graisses sont difficiles à atteindre [6].

#### 3. Après 1 an

Les apports recommandés sont toujours importants car les lipides doivent représenter 35 à 40 % des apports énergétiques totaux [2, 3]. Les enfants doivent donc continuer à privilégier les aliments gras en évitant les produits allégés en graisses, notamment les produits laitiers. Les rares indications médicales à une restriction des lipides sont les dyslipidémies familiales, l'obésité dans le cadre d'un régime énergétique restrictif global et les exceptionnels lymphangiectasies intestinales et troubles de l'absorption des graisses.

### Carences qualitatives en lipides

Les carences qualitatives en lipides concernent les AGE et leurs dérivés, principalement le DHA. Les conséquences d'une carence en AGE et en AGPILC sont principalement neurologiques. Elles s'expriment par un possible retard cognitif et des troubles de la vision pour le DHA et ses précurseurs [7]. Pour l'ARA et ses précurseurs, en plus des troubles du développement neurologique, une augmentation du risque infectieux et des manifestations allergiques ont été suggérées [8].

Si ces effets délétères sont clairement établis chez le prématuré, le nouveau-né et le nourrisson, les conséquences de la carence sont moins bien connues après 2 ans [9]. Les besoins variant selon l'âge (**tableau I**), les situations sont sensiblement différentes selon les âges.

#### 1. Entre 0 et 1 an

##### >>> Carences en AGE

**En cas d'allaitement exclusif**, le lait de mère permet d'assurer les besoins en

AGE du nourrisson, à condition que la mère en consomme suffisamment. En pratique, les apports en AGE sont presque toujours suffisants chez la mère pour assurer les besoins de l'enfant.

**En cas d'alimentation exclusive au lait infantile**, l'enrichissement des préparations pour nourrissons (1<sup>er</sup> âge) en AGE permet d'assurer leurs besoins puisque, selon la composition moyenne des formules pour nourrissons, il suffit que l'enfant en ingère au moins 470 mL/j pour ne pas être carencé [6]. Ces volumes sont habituellement atteints dès la 2<sup>e</sup> semaine de vie.

**Après la diversification**, il faut que l'enfant ingère en moyenne 720 mL/j de formule 2<sup>e</sup> âge, soit 3 biberons par jour, pour assurer la totalité de ses besoins en AGE [6]. Si ces volumes ne sont pas atteints, il est nécessaire d'ajouter 2 cuillères à café par jour d'huiles végétales pour compenser le déficit [6].

Toutes les huiles végétales peuvent être utilisées (**tableau II**), sauf si les apports en DHA sont insuffisants (*cf. infra*). Il faudra dans ce dernier cas privilégier les huiles de colza, soja et noix qui sont les plus riches en AAL, le précurseur du DHA. On notera cependant que l'huile d'olive est une des moins riches en AL [6], elle n'est donc pas la meilleure pour assurer les besoins. De plus, l'acide oléique (qui est un oméga-9), principal acide gras de l'huile d'olive, est, comme l'AL et l'AAL, converti en acides gras à plus longue chaîne et plus insaturés par les mêmes élongases et désaturases. Il entre donc en compétition avec les familles oméga-6 et surtout oméga-3 et risque, en cas d'excès, de limiter la synthèse de DHA à partir de l'AAL.

### >>> Carences en DHA

**En cas d'allaitement exclusif**, le contenu en DHA du lait maternel est suffisant pour assurer les besoins du nourrisson, à condition que la mère en consomme assez car la concentration de DHA dans

	Ac. linoléique	Ac. $\alpha$ -linoléique	DHA
1 à 3 ans	2,7 % AET	0,45 % AET	70 mg/j
3 à 9 ans	4 % AET	1 % AET	125 mg/j
10 à 18 ans	4 % AET	1 % AET	250 mg/j

**Tableau I :** Apports nutritionnels conseillés en AGE et DHA selon l'âge (d'après [2]). AET : apports énergétiques totaux.

Aliments riches en acide linoléique	g/100 g	Aliments riches en acide $\alpha$ -linoléique	g/100 g
Huile de pépins de raisin	65,6	Huile de noix	10,8
Huile de tournesol	57,4	Huile de colza	8,2
Huile de noix	53,6	Noix	8,1
Huile de maïs	52,8	Huile de soja	7,3
Huile de soja	51,5	Huile de foie de morue	1,6
Huile de sésame	39,6	Graines oléagineuses	1,4
Noix séchées	38,3	Noix de pécan	1,0
Graines de tournesol	33,8	Céleri rémoulade	1,0
Pignons de pin	27,8	Moutarde	1,0
Huile d'arachide	24,9	Huile de maïs	0,9
Noix du Brésil	22,9	Saindoux	0,8
Graines de sésame	20,9	Maquereau fumé	0,7
Noix de pécan	20,7	Huile d'olive	0,6
Huile de colza	18,1	Sardines grillées	0,6
Cacahuète	17,0	Graisse d'oie	0,5

**Tableau II :** Contenu en acides gras essentiels de différents produits alimentaires. Les données proviennent de la table de composition nutritionnelle du Centre d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL).

son lait en dépend. Les taux de DHA sont ainsi très diminués chez les mères végétaliennes en raison de l'exclusion des produits de la mer, source quasi exclusive de DHA, de leur répertoire alimentaire [10].

**En cas d'alimentation exclusive au lait infantile**, seule la consommation d'un lait enrichi en DHA permet d'en assurer les apports. Aujourd'hui, la majorité des formules infantiles disponibles en France ne sont pas enrichies en DHA [6]. Mais une directive européenne a rendu obligatoire l'ajout de DHA dans toutes les préparations pour nourrissons et de suite à partir du 22 février 2020 [11].

En revanche, elle n'a étonnamment pas imposé la supplémentation concomitante en ARA, estimant probablement que la richesse des formules infantiles en AL était suffisante pour synthétiser de l'ARA. Elle s'est aussi vraisemblablement basée sur les résultats hétérogènes

de la dernière méta-analyse qui concluait que la (faible) majorité des études retenues ne montrait pas de bénéfices à l'ajout d'ARA dans les formules enrichies en DHA [7]. Elle a ainsi de manière surprenante contredit l'avis de l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA) qui recommandait en 2013 des apports d'ARA de 140 mg/j entre 0 et 6 mois [3].

Outre le fait que la conversion de l'AL en ARA reste insuffisante chez le nourrisson [1], il s'agit d'une décision contestable pour l'ensemble des raisons suivantes :

- Avant tout, le lait de mère contient de l'ARA à des concentrations 1,5 fois supérieures à celles du DHA [4]. L'argumentation pourrait s'arrêter là tant le lait maternel est toujours pris, à juste titre, comme la référence absolue pour améliorer la composition des formules infantiles.

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- Les carences en lipides, plus particulièrement en acides gras essentiels et leurs dérivés (ARA et DHA), entraînent avant tout des troubles du développement cognitif et de la vision.
- Les apports quantitatifs en lipides doivent être assurés par l'ajout systématique de graisses (huile, beurre) dans tous les repas salés des nourrissons.
- Toutes les formules infantiles seront enrichies en DHA à partir de février 2020, garantissant ainsi les apports en DHA. Bien que l'ajout concomitant d'ARA n'ait pas été rendu obligatoire, seules les préparations contenant ces 2 acides gras devront être prescrites afin d'éviter les carences en ARA.
- La consommation de poissons gras 1 à 2 fois par semaine permet d'assurer les apports en DHA à partir de l'âge d'un an.

● Certains variants génétiques assez répandus des désaturases (principalement la *fatty acid desaturase [FADS]*) et élongases nécessaires pour transformer l'AL en ARA (**fig. 1**) entraînent une synthèse insuffisante d'ARA à partir de l'AL. Chez les nourrissons porteurs de ces variants, le statut en ARA dépend bien plus des apports alimentaires directs d'ARA que des apports en AL, son précurseur [12, 13]. Ils sont donc à risque de carences en ARA s'ils sont alimentés avec une formule dépourvue d'ARA.

● Peu d'études cliniques ont comparé les effets d'une formule avec DHA seul à ceux d'une formule contenant DHA et ARA. Ces travaux n'ont pas trouvé de différences en termes de croissance et d'acuité visuelle [7], mais l'un d'entre eux a montré une moindre performance à l'âge de 4 ans sur certaines composantes des tests de quotient intellectuel pour les formules contenant uniquement du DHA, en comparaison aux enfants ayant reçu celles avec DHA et ARA, dont les résultats étaient similaires à ceux observés chez les enfants allaités [14].

● La plupart des études réalisées avec des laits supplémentés à la fois en DHA et en ARA rapportent une amélioration de l'acuité visuelle et des performances

cognitives, à condition de ne pas dépasser un ratio DHA/ARA supérieur à 1. En effet, lorsque la quantité de DHA dépasse celle d'ARA, on observe une baisse du contenu érythrocytaire en ARA ainsi qu'une diminution de certaines performances intellectuelles [15]. Ces résultats soulignent l'importance des apports relatifs en ARA et DHA dans la contribution des AGPLC au développement cérébral, mais également à d'autres effets périphériques de l'ARA.

Ces dernières années, les industriels rivalisent entre eux pour enrichir leurs formules avec des molécules présentes dans le lait de mère (oligosaccharides, lactoferrine), avec des effets bénéfiques qui

demandent encore à être confirmés [16]. Dans ce contexte et à l'ère où le principe de précaution prévaut, ne pas ajouter d'ARA en plus du DHA serait incompréhensible au regard des arguments qui viennent d'être exposés. Il nous semble donc justifié de privilégier les préparations contenant à la fois de l'ARA et du DHA, notamment avant 6 mois.

### 2. Après 1 an

#### >>> Carences en AGE

Le lait de croissance à lui seul, bien qu'enrichi en AGE, ne permet que rarement d'assurer la totalité des besoins en AGE dans la mesure où il faudrait que l'enfant en ingère en moyenne 850 mL/j [6]. L'ajout d'huiles végétales dans l'alimentation est ainsi indispensable pour éviter les carences [6]. Le choix de l'huile dépend là encore des apports en DHA (*cf. supra*).

Après l'arrêt du lait de croissance, les apports en AGE sont principalement assurés par les huiles végétales, mais d'autres produits alimentaires peuvent également y contribuer (**tableau II**). Pour calculer les apports, il faut savoir qu'une cuillère à café d'huile apporte 3 g et une cuillère à soupe 8 g.

#### >>> Carences en DHA

La grande majorité des laits de croissance ne contient pas de DHA [6]. Dans

Teneur en lipides totaux	Teneur en EPA et DHA	Espèces de poissons
Poissons gras (> 2 %)	Forte teneur (3 g/100 g)	Saumon, sardine, maquereau, hareng, truite fumée
Poissons maigres (< 2 %)	Teneur moyenne (1,4 g/100 g)	Rouget, anchois, pilchard, bar ou loup, truite, dorade, turbot, éperlan, brochet, flétan
	Faible teneur (0,3 g/100 g)	Thon (conservé), colin ou lieu noir, cabillaud, merlan, sole, julienne, raie, merlu, baudroie ou lotte, carrelet ou plie, limande

Tableau III: Teneur en EPA et DHA de certains poissons. D'après l'Anses, Saisine n° 2012-SA-0202, juin 2013.

la mesure où la directive européenne précédemment évoquée [11] ne concerne que les formules 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> âge, elle ne s'appliquera pas aux préparations de croissance.

Les poissons sont la principale source de DHA. Le contenu en DHA du poisson est d'autant plus important qu'il est gras (**tableau III**). Les besoins hebdomadaires étant de 0,5 g de 1 à 3 ans, 0,9 g de 3 à 9 ans et de 1,8 g de 10 à 18 ans (**tableau I**), 1 portion par semaine d'un poisson gras ou 2 portions par semaine d'un poisson maigre suffisent à assurer les besoins en DHA.

Les alternatives sont peu nombreuses. La cervelle d'agneau (0,6 g/100 g de DHA) est une option rarement choisie de nos jours. L'huile de foie de morue (10,3 g/100 g) est une excellente solution (3 cuillères à café par semaine assurent la totalité des besoins des enfants de 3 à 9 ans) qui est malheureusement infiniment moins adoptée aujourd'hui qu'elle ne le fut jadis.

## ■ Conclusion

La tendance actuelle est de craindre davantage, à tort, les excès que les carences nutritionnels en pédiatrie, probablement par adultomorphisme et méconnaissance des besoins réels. Les lipides symbolisent bien cette méprise dans la mesure où les situations de carences sont fréquentes et délétères, alors que les potentiels excès se limitent à quelques rares pathologies.

L'objectif de cet article était de réhabiliter les apports en graisses chez l'enfant, et ceci d'autant plus qu'elles contribuent grandement à améliorer la palatabilité des repas qui est également de moins en moins prise en compte dans l'éducation

alimentaire. Nous espérons avoir atteint notre objectif et que vous en ferez vos "choux gras".

## BIBLIOGRAPHIE

- HADLEY KB, RYAN AS, FORSYTH S *et al.* The essentiality of arachidonic acid in infant development. *Nutrients*, 2016;8:216.
- Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Mars 2010.
- European food safety authority (EFSA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal*, 2013;11:3408.
- FU Y, LIU X, ZHOU B *et al.* An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region. *Public Health Nutr*, 2016;19:2675-2687.
- GUESNET P, ANTOINE JM, ROCHETTE DE LEMPDES JB *et al.* Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: changes during the course of lactation and regional differences. *Eur J Clin Nutr*, 1993;47:700-710.
- TOUNIAN P, JAVALET M, SARRIO F. *Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans*. Collection Pédiatrie au quotidien, 3<sup>e</sup> éd, Masson, 2017.
- JASANI B, SIMMER K, PATOLE SK *et al.* Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;3:CD000376.
- RICHARD C, LEWIS ED, FIELD CJ. Evidence for the essentiality of arachidonic and docosahexaenoic acid in the postnatal maternal and infant diet for the development of the infant's immune system early in life. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2016;41:461-475.
- ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of N-3 LCPUFA to the diet of children older than 2 years: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011;53:2-10.
- SANDERS TA, ELLIS FR, DICKERSON JW. Studies of vegans: the fatty acid composition of plasma choline phosphoglycerides, erythrocytes, adipose tissue, and breast milk, and some indicators of susceptibility to ischemic heart disease in vegans and omnivore controls. *Am J Clin Nutr*, 1978;31:805-813.
- Journal officiel de l'Union européenne | L 25/1. Règlement délégué (ue) 2016/127 de la commission du 25 septembre 2015.
- RZEHAKE P, THIJS C, STANDL M *et al.* for the KOALA and the LISA study group. Variants of the FADS1 FADS2 gene cluster, blood levels of polyunsaturated fatty acids and eczema in children within the first 2 years of life. *PLoS One*, 2010;5:e13261.
- KOLETZKO B. Human milk lipids. *Ann Nutr Metab*, 2016;69:28-40.
- BIRCH EE, GARFIELD S, CASTAÑEDA Y *et al.* Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Hum Dev*, 2007;83:279-284.
- COLOMBO J, JILL SHADY D, KERLING EH *et al.* Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2017;121:52-56.
- TOUNIAN P. Enrichissement des formules infantiles: réels effets bénéfiques ou simple marketing? *Réalités Pédiatriques*, 2019;228:17-21.

P. Tounian a déclaré des liens d'intérêts avec Carrefour, CNIEL, Danone/Blédina, Mead Johnson, Nestlé, Novalac, Nutricia, PédiAct, Sodilac ; M. Bellaïche avec Danone/Blédina, Mead Johnson, Nestlé, Novalac, Nutricia, PédiAct, Sodilac ; P. Legrand a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## I Un germe et sa prévention

# Corynebacterium diphtheriae



**B. SOUBEYRAND**  
Consultant en vaccinologie, LYON.

“Rien en biologie n’a de sens, si ce n’est à la lumière de l’évolution.”

Theodosius Dobzhansky (1900-1975) [1]

La prévention c’est arriver le premier<sup>1</sup>, d’accord ! Mais à partir de quand ?

Présentes sur Terre depuis plus de 3,5 milliards d’années, les archées et les bactéries, se fondant les unes dans les autres par endosymbiose, auraient créé toutes les cellules vivantes. L’Homme n’apparaît au fond que comme l’une de ces innombrables productions complexes qui, par le jeu de la coévolution, construisent inlassablement une individuation incertaine [2, 3].

La prévention ne naît pas avec Semmelweis, Jenner ou Pasteur, elle naît d’une certaine façon avec la naissance du

vivant. Qu’est-ce qu’arriver premier, si ce n’est le moteur même de l’évolution par lequel les êtres vivants proposent à chaque génération de nouveaux phénotypes au crible d’un environnement préexistant ? La succession séculaire des multiples avatars cliniques et épidémiologiques de la diphtérie illustrent la coévolution singulière d’*Homo* et de *Corynebacterium*, chacun cherchant consciemment ou non à “arriver le premier”.

### La diphtérie, une énigme nosologique

La diphtérie, maladie à la fois locale et générale, constitue une énigme nosologique jusqu’au XIX<sup>e</sup> siècle. Perdue au milieu de toutes les esquinancies, Bretonneau parvient à identifier, à l’occasion de l’épidémie de Tours de 1818, une angine spécifique associée à une entité nosologique unique, qu’il baptise “diphthérite”, du grec ancien *diphtheria* qui signifie “membrane”. Cette angine extensive, dite maligne ou gangréneuse, se distingue des autres angines par une mortalité importante. Elle correspond au *croup* décrit par le médecin écossais Home en 1765 (*to croup*: crier d’une voix rauque). Bretonneau établit la contagiosité de la diphtérite. Trousseau montre ensuite le possible caractère général de l’affection et modifie son appellation en “diphtérie”, car ne se réduisant pas à une seule inflammation.

L’agent causal, les souches toxiques de *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*), est identifié en 1883

par Klebs puis isolé et cultivé l’année suivante par Loeffler.

La solution complète de l’énigme est apportée en 1889 par Roux et Yersin qui font la preuve que la diphtérie n’est pas directement due à la multiplication bactérienne locale mais la conséquence de la production et de la diffusion d’une exotoxine par la bactérie. Cette découverte est une contribution fondamentale au traitement (sérothérapie) et à la prévention (vaccination) des maladies infectieuses causées par des bactéries toxigènes.

À la fin du siècle, la réalité des infections bactériennes apparaît bien établie mais il n’existe pas pour autant de traitement. La voie est ouverte en 1890 par von Behring et Kitasato avec la mise au point de l’antitoxine diphtérique, qui devient dans les années suivantes la base de la sérothérapie [4].

### Virulence et pathogénicité de *C. diphtheriae*

Le pouvoir pathogène de *C. diphtheriae* est lié à l’expression de facteurs de virulence<sup>2</sup>, parmi lesquels des facteurs d’adhésion (*pili* et adhésines), des agglutinines, des hémolysines et certains constituants de la paroi cellulaire tels que les antigènes O et K, le *cord factor*, un glycolipide toxique qui confère une résistance à la phagocytose et facilite l’invasion tissulaire. La toxine diphtérique (TD) est le facteur majeur de virulence de *C. diphtheriae*.

<sup>1</sup> 1374, *prevencion*: “action d’arriver le premier”. [www.cnrtl.fr/etymologie/pr%C3%A9vention](http://www.cnrtl.fr/etymologie/pr%C3%A9vention)

<sup>2</sup> La virulence mesure le succès reproductif (du microorganisme). La pathogénicité est la capacité à rendre l’hôte malade (et donc à diminuer son succès reproductif!). Il n’y a pas de stricte corrélation entre virulence et pouvoir pathogène.

Sa synthèse nécessite la présence du gène *tox* apporté par un virus, le corynebactériophage  $\beta$ . Après pénétration dans *C. diphtheriae*, le génome viral s'insère dans celui de la bactérie. Sous cette forme de prophage, le virus n'est pas pathogène, son génome gouverne la machinerie cellulaire pour la production et la libération de nouveaux phages sans que la bactérie ne soit lysée (lysogénie). Le virus peut rester sous cette forme aussi longtemps que la bactérie n'est pas stressée. Il peut même être transmis à la descendance de la bactérie par simple duplication de son génome lors de la division cellulaire.

Seules les souches de *C. diphtheriae* lysogènes pour le gène *tox* sont en mesure de produire la TD lorsque les conditions l'imposent. Elles sont dites toxigènes (souches *tox+*) [5]. L'espèce *C. diphtheriae* comprend quatre biotypes, *gravis*, *varitis*, *intermedius* et *belfanti*, et tous, à l'exception de *belfanti*, peuvent la produire. Deux autres espèces appartenant au genre *Corynebacterium*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, peuvent également, bien que beaucoup plus rarement, être lysogènes pour *tox* et responsables de diphtérie.

L'Homme et quelques animaux domestiques comme les chevaux, les chiens, les vaches, etc. sont les seuls hôtes naturels de *C. diphtheriae tox+*. La diphtérie naturelle est une maladie strictement humaine<sup>3</sup>. L'infection donne plus souvent lieu à un portage asymptomatique qu'à des manifestations cliniques aiguës. La dissémination du germe se fait à partir des malades, des porteurs de lésions cutanées chroniques non diagnostiquées et surtout à partir des individus asymptomatiques porteurs de la bactérie au niveau pharyngé ou surinfectant des plaies cutanées chroniques pendant plusieurs semaines ou mois en l'absence de traitement.

En cas d'infection pharyngée par *C. diphtheriae tox+*, après quelques jours d'incubation, la maladie se déclare par une fièvre modérée et une pharyngite exsudative bénigne. Dans les cas graves, des fausses membranes se forment progressivement sur les amygdales puis s'étendent à la cavité nasale et au larynx provoquant une obstruction des voies aériennes (*croup*). L'exotoxine pantrope diffuse dans le sang à partir des lésions muqueuses et atteint des organes tels que le myocarde, les reins et le système nerveux. L'infection par *C. diphtheriae* d'une plaie cutanée génère beaucoup moins fréquemment de complications générales (3 à 28 % des cas) que celle des voies respiratoires [6]. La conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie est détaillée dans l'avis de la commission spécialisée Maladies transmissibles du Haut Conseil de la santé public [7].

Les infections et les maladies dues à des corynébactéries qui ne produisent pas de toxine ne sont pas responsables de diphtérie *stricto sensu*. Elles ne seront pas considérées ici.

### L'épidémiologie de la diphtérie et ses multiples avatars

L'histoire de la diphtérie se caractérise par une succession d'accidents épidémiologiques qui diffèrent selon la région du monde considérée.

**>>> Dans les pays occidentaux industrialisés, tempérés**, aucun cas de "mal de gorge malin" n'est signalé durant les 16 siècles qui suivent la probable première description par Aretaeus le Cappadocien (81-138 après J.-C.). Si l'on exclut les possibles épidémies de *Morbus suffocans* ou *garrotillo* du milieu <sup>xvi</sup> siècle en Espagne, l'histoire moderne de la diphtérie naît avec l'épidémie de

la Nouvelle-Angleterre de 1735, la maladie se propageant ensuite sous forme de grandes épidémies à toute l'Europe et aux États-Unis d'Amérique.

Pour Loeffler, à la fin du <sup>xix</sup> siècle, la diphtérie respiratoire est une maladie nouvelle. À cette époque, 5 à 10 % de la population contractent la maladie et, avant l'introduction de la sérothérapie, les taux de létalité de la diphtérie respiratoire, d'autant plus élevés que l'enfant est jeune, peuvent atteindre 50 % (42 % à New York de 1880 à 1886). Dans le même temps, la diphtérie quitte les campagnes pour les villes et William Osler de noter : "Il est remarquable que, si les maladies contagieuses ont diminué au cours de la dernière décennie, la diphtérie, en particulier dans les villes, a augmenté", et d'avertir le personnel médical qu' "aucune maladie des régions tempérées n'est plus mortelle pour les médecins et les infirmières [que la diphtérie]" [8].

Dans les années 1930, la diphtérie est la première cause de décès des enfants entre 4 et 10 ans. À l'âge de 15 ans, 80 % des enfants sont immunisés par infection naturelle symptomatique ou non [9, 10].

Dans les années 1950, avant que la vaccination ne se soit généralisée, l'incidence de la diphtérie commence à diminuer et les cas à se déplacer vers des individus plus âgés. Néanmoins, à l'introduction du vaccin, plus de 40 % des cas concernent encore des enfants de moins de 5 ans et 70 % des enfants de moins de 15 ans. La vaccination, en se généralisant progressivement entre 1920 et 1950 dans toute l'Europe occidentale, en Russie et en Amérique du Nord, accentue le phénomène jusqu'à une quasi-disparition de la maladie dans les années 1970 [10] (**fig. 1**).

Cependant, dans les années 1990, une épidémie massive de diphtérie de plus 150 000 cas et 5 000 décès se produit dans la Fédération de Russie et dans les états nouvellement indépendants de l'ex-Union soviétique. L'incidence

<sup>3</sup> Il est malgré tout possible de reproduire expérimentalement une diphtérie toxique par injection de TD chez les non-humains. La sensibilité à la TD est variable selon les espèces et fonction de la voie d'administration.

## Un germe et sa prévention

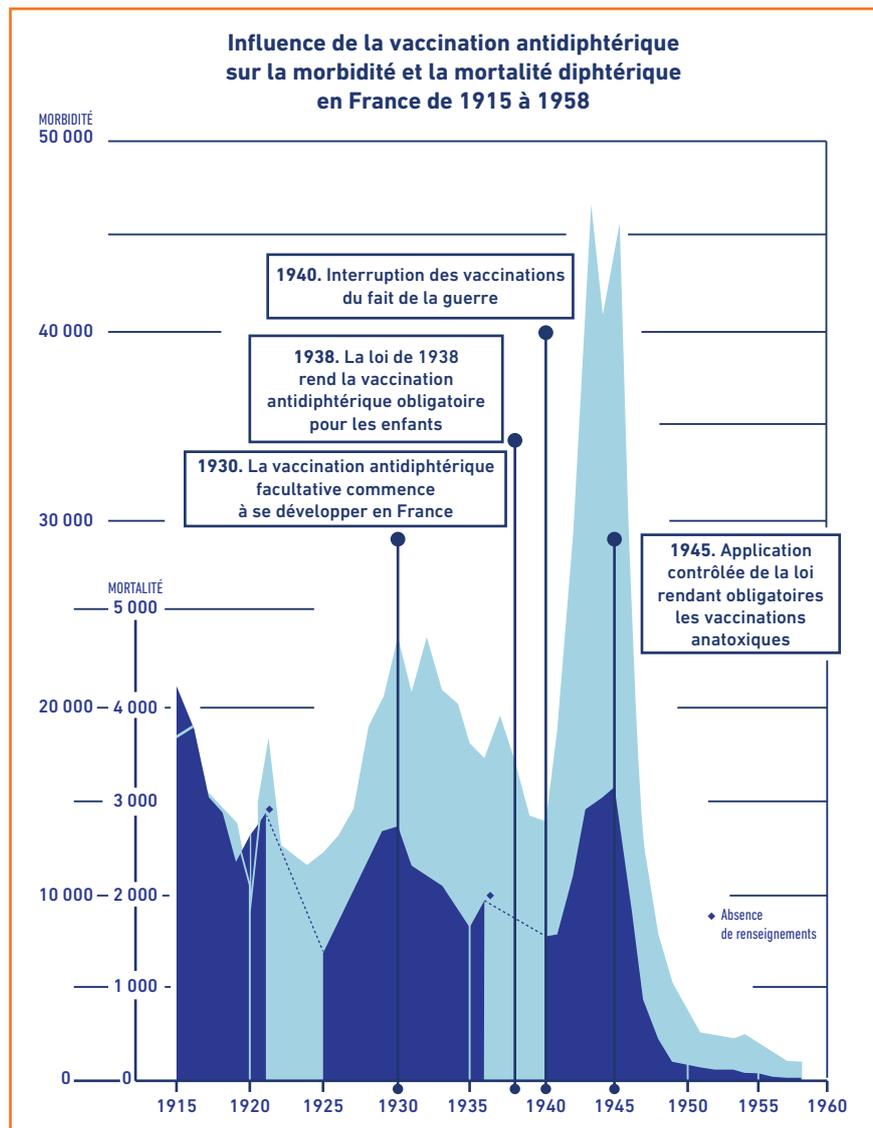


Fig. 1 : Histoire de la vaccination diphthérique et de l'épidémiologie de la diphthérie en France (1915-1958, source : Institut Pasteur).

la plus élevée et les cas les plus graves concernent les 40-49 ans, qui étaient de jeunes enfants au moment de l'introduction de la vaccination en Union soviétique [11].

**>>> Dans les pays en développement, tropicaux,** avant que la primo-vaccination (sans rappel) des enfants ne soit largement pratiquée à partir de la fin des années 1970, la diphthérie est essentiellement une maladie infantile, 70 à 90 % des cas étant rapportés chez

des enfants de moins de 10 ans. Des flambées épidémiques caractéristiques de l'ère pré-vaccinale des pays industrialisés sont très rares. La diphthérie survient sous forme de petites épidémies localisées et sporadiques et n'est pas considérée comme un problème épidémiologique majeur [10].

Entre 1980 et 2000, grâce au Programme élargi de vaccination de l'OMS, le nombre total de cas notifiés dans le monde chute de plus de 90 %. Depuis, l'incidence de

la diphthérie stagne et 90 % des cas résiduels surviennent sous forme d'épidémies dans les pays en développement. En effet, à partir des années 1990, des épidémies de diphthérie sont rapportées dans des pays dont la couverture vaccinale est relativement élevée chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, avec un changement dans la répartition par âge semblable à celui qui s'est produit dans les pays industrialisés 30 ou 40 ans plutôt. Ces épidémies sont également caractérisées par une forte proportion de complications et des taux élevés de létalité.

### Arriver premier : le jeu de la coévolution

Cette succession d'artefacts épidémiologiques et cliniques doit être interprétée comme la conséquence macroscopique d'une course aux armements à l'échelle moléculaire entre *C. diphtheriae* et *Homo* dans le cadre d'une coévolution. Deux périodes de durée très inégale marquent l'histoire du jeu : la première, l'ère antévaccinale, se joue sur des centaines de milliers d'années, sans conscience, à armes égales, sans la vaccination ; durant la seconde, l'ère vaccinale actuelle, *Homo* désormais *sapiens* bénéficie de son cortex et donc de la vaccination, pas très *fairplay* mais décisif... du moins jusqu'à présent !

#### 1. L'ère antévaccinale

Jadis, il est probable que *C. diphtheriae* ait évolué à partir de corynébactéries du sol, purement saprophytes, étroitement associées à des mammifères en évolution, y compris l'Homme. Des plaies mineures de la peau auraient fourni un environnement nutritif riche favorisant la croissance de tels organismes. Le bacille diphthérique aurait acquis la capacité de s'implanter, de persister et de se multiplier pendant plusieurs mois dans les tissus vivants en dépit des mécanismes naturels de défense de l'hôte et de la présence d'autres microorganismes.

L'acquisition fortuite de deux facteurs de virulence supplémentaires aurait donné à *C. diphtheriae* un avantage compétitif déterminant pour la colonisation de l'hôte et conféré son pouvoir pathogène : la production d'une toxine pour accéder au fer intracellulaire<sup>4</sup> et l'expression d'un système d'adhérence aux cellules épithéliales pharyngées humaines<sup>5</sup>.

### >>> La toxine diphthérique : la bataille du fer

Le fer est indispensable à la croissance de la plupart des organismes vivants mais, bien qu'étant un des éléments les plus abondants de la croûte terrestre, il est difficilement accessible en raison de sa faible solubilité.

Pour s'opposer à l'invasion par des bactéries, une des premières lignes de défense acquises par les vertébrés au cours de l'évolution consiste à les priver de nutriments, c'est "l'immunité nutritionnelle". Parmi les différents systèmes utilisés, l'un des plus efficaces est la séquestration du fer. La grande majorité du fer chez les vertébrés est intracellulaire, séquestrée dans la ferritine ou complexée au sein de l'hème, cofacteur de l'hémoglobine et de la myoglobine (les hématies contiennent la moitié du fer de l'organisme). L'environnement aérobique et le pH neutre du sérum garantissent un fer extracellulaire insoluble et donc difficile d'accès, difficulté renforcée par la transferrine et la lactoferrine qui lient le fer extracellulaire avec une très forte affinité. L'immunité nutritionnelle garantit ainsi une quantité de fer libre disponible très inférieure à celle dont les bactéries ont besoin pour se reproduire et provoquer une maladie [12].

De son côté, *C. diphtheriae* a acquis la capacité de détecter la présence d'hème et/ou la raréfaction des ressources en fer, indiquant un hôte vertébré et/ou la présence de bactéries compétitrices.

Une pénurie de fer active des gènes bactériens qui induisent l'expression du gène *tox* codant pour la production de la TD et de ceux codant pour celle des protéines d'acquisition du fer, les sidérophores [13].

À la suite de la fixation de la TD sur le récepteur EGF (*epidermal growth factor*), présent sur toutes les cellules humaines, et à son internalisation par l'intermédiaire de son fragment B non toxique, un fragment hautement toxique A se détache et inactive le facteur EF-2 (*elongation factor-2*). L'arrêt complet de l'élongation des chaînes peptidiques survient dans un délai d'environ 90 minutes (*in vitro*). L'inhibition de la synthèse protéique aussi bien locale que systémique conduit à la nécrose des cellules, rendant ainsi le fer stocké disponible pour la bactérie. Localement, la nécrose et la réponse inflammatoire conduisent à l'accumulation de cellules lysées, de corps bactériens et de fibrine enchevêtrés formant les pseudomembranes gris-blanchâtres caractéristiques.

Une seule bactérie peut excréter jusqu'à 5 000 molécules de toxine par heure, avec toutefois d'importantes disparités selon les souches. Une seule molécule de TD suffit à entraîner la mort d'une cellule. La dose mortelle pour les humains est d'environ 0,1 µg/kg [14-16].

### >>> Les *fimbriae* : à la conquête de nouveaux territoires

La TD n'est pas seule responsable du pouvoir pathogène naturel de *C. diphtheriae*. Pour preuve, la souche PW8, souche universellement utilisée pour la production des vaccins en raison de son exceptionnelle capacité de production de toxine, est dépourvue de pouvoir pathogène naturel car elle n'adhère pas aux cellules épithéliales humaines.

Parmi la quinzaine de facteurs de virulence identifiés, les *fimbriae* apparaissent indispensables au pouvoir pathogène respiratoire de *C. diphtheriae*. Ce sont des *pili* mineurs qui permettent à la bactérie d'adhérer spécifiquement aux cellules épithéliales pharyngées humaines. Le gain de cette nouvelle compétence permet désormais le passage de *C. diphtheriae* toxigène ou non de la peau au pharynx chez le même individu ou à son entourage, et favorise les étapes initiales de colonisation et d'invasion. Ce système, comparable à celui des actinomycètes, semble avoir été acquis récemment par *C. diphtheriae* par transmission plasmidique [17].

### >>> La coévolution entre *Homo* et *C. diphtheriae* à l'ère antévaccinale

● Dans les sociétés primitives et pays en développement, les souches qui produisent de faibles quantités de TD auraient été favorisées en tant que colonisatrices de plaies cutanées chez l'Homme, en bénéficiant d'un avantage compétitif vis-à-vis des autres microorganismes et d'une pression sélective positive vis-à-vis des souches hautement toxigènes qui tuent leurs hôtes. L'infection des plaies cutanées des jeunes enfants par de telles souches induit la production d'anticorps anti-TD, ce qui les protège d'une intoxication grave due à une infection accidentelle cutanée ou pharyngée par des souches hautement toxigènes. De plus, les anticorps anti-TD d'origine maternelle protègent les nourrissons du risque associé à une primo-infection et leur permet une immunisation active dans des conditions optimales. Les ulcères cutanés chroniques causés par *C. diphtheriae*, très prévalents mais responsables de peu de complications générales, constituent le réservoir de germes dans ces communautés.

Cette relation hôte-parasite qui conduit à une immunisation naturelle doit être

<sup>4</sup> Peut-être à partir de -2,5 millions d'années, en relation avec l'apparition du genre *Homo*... voir ci-après.

<sup>5</sup> Peut-être autour de la fin de l'Antiquité en liaison avec la taille des cités... voir ci-après.

## I Un germe et sa prévention

considérée comme un *modus vivendi* durable entre *Homo* et *C. diphtheriae* dans les communautés humaines primitives de taille restreinte. Elle prévaut encore de nos jours dans des populations précaires et à faible niveau d'hygiène.

● **Dans les sociétés industrielles**, l'urbanisation et l'augmentation progressive du niveau de vie à partir de la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle rompent le *modus vivendi*. L'habillement et l'amélioration de l'hygiène personnelle réduisent l'incidence des plaies cutanées et l'exposition des jeunes enfants à *C. diphtheriae*, empêchant ainsi le processus d'immunisation naturelle. L'augmentation de la taille et de la concentration des populations accroissent les contacts entre les habitants, parmi lesquels des porteurs asymptomatiques pouvant introduire des souches de *C. diphtheriae* toxigènes et adhérentes à l'épithélium pharyngé. Leur circulation, favorisée par des populations vulnérables et/ou regroupées (écoles), permet l'émergence et la sélection de souches à virulence accrue. Leur propagation dans une population générale non immune devient alors responsable d'épidémies de diphtérie respiratoire dévastatrices et la taille des villes (> 50 000 personnes) permet désormais une circulation permanente de *C. diphtheriae* [18].

Pour *C. diphtheriae*, l'avantage reproductif procuré par la toxine est évident : les cas francs de diphtérie sont beaucoup plus contagieux que les porteurs asymptomatiques. Pour le virus, l'avantage est beaucoup moins évident car le gène *tox* ne joue aucun rôle direct dans sa réplication. Comment ce gène a-t-il été acquis par le phage et pourquoi a-t-il été conservé par l'évolution ? La spécificité de la toxine pour les cellules de mammifères (le fragment B pour l'EGF et le fragment A pour l'EF-2), son homologie avec l'apolipoprotéine humaine A1, le fait que l'Homme soit le seul réservoir des souches de *C. diphtheriae* toxigènes sont autant d'arguments en faveur d'une origine humaine du gène ancestral

### LE SAVIEZ-VOUS ?



**Gaston Ramon a veillé lui-même pendant des années du matin au soir à la production de l'anatoxine diphtérique. De son propre aveu, et on imagine la mort dans l'âme, il a été contraint au bout de dix ans de céder le contrôle d'innocuité sur l'animal à des collaborateurs, car il avait fini par développer une allergie au cobaye !**

**Gaston Ramon, qui était vétérinaire, aurait eu l'idée d'ajouter du formol aux toxines microbiennes par des réminiscences scolaires de Maison-Alfort, où son chef de travaux lui avait montré que l'adjonction du contenu d'un dé à coudre de formol dans un litre de lait suffisait à l'empêcher de "tourner", sans en altérer ni le goût ni la composition.**

**Divers diagnostics rétrospectifs ont été suggérés comme cause du décès de George Washington en 1896, à l'âge de 68 ans, notamment un croup, une septicémie à streptocoque, une angine de Ludwig, une angine de Vincent et une épiglottite aiguë. Le diagnostic le plus probable semble être celui de la diphtérie, suggéré par le Dr David Morens dans son article paru en 1999 dans le *New England Journal of Medicine*.**

de *tox*. À la faveur d'une cohabitation s'entendant sur des millénaires, le phage aurait ainsi accidentellement capturé une nouvelle information capable de conférer par hasard une virulence accrue à *C. diphtheriae* chez l'Homme, maximisant par là-même ses propres chances de pérennité [19-21].

### 2. L'ère de la vaccination

La vaccination, c'est le cortex d'*Homo sapiens* qui s'invite dans la discussion ouverte il y a 600 millions d'années entre le système immunitaire des gnathostomes et le monde microbien. En moins de deux siècles, aux XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup>, cette prodigieuse innovation change radicalement les règles d'un jeu moléculaire jusque-là inconscient en actualisant la conjonction de deux concepts majeurs : la théorie microbienne qui permet le développement des vaccins et la faculté de penser l'Homme en tant que population, dès lors possible objet d'un traitement statistique autorisant des stratégies ambitionnant

l'éradication délibérée de pathogènes par la vaccination [22, 23].

### >>> L'anatoxine et ses propriétés immunisantes

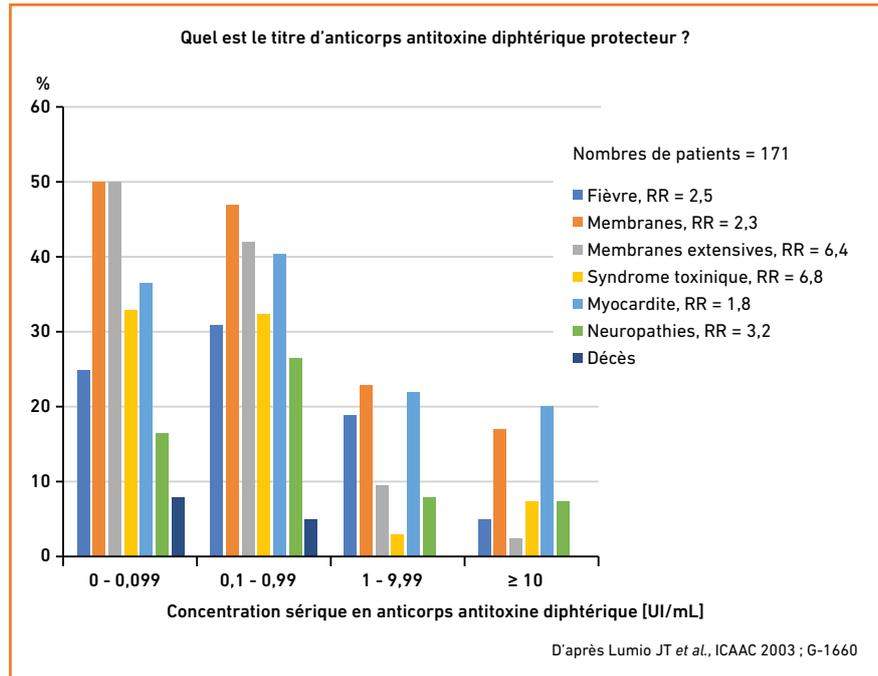
Ramon et Glenny, dans les années 1920, découvrent indépendamment que le formaldéhyde transforme la toxine diphtérique en une toxine non toxique mais toujours immunogène et protectrice [24, 25]. Les anticorps produits à la suite de l'administration parentérale de l'anatoxine neutralisent la toxine libre dans le sérum et localement, après transsudation, dans les muqueuses. La transsudation des anticorps est un phénomène passif qui est proportionnel à leur concentration sérique. Environ  $10^4$  molécules d'anticorps spécifiques de type IgG dirigées contre le fragment A de la TD sont nécessaires pour protéger une cellule. L'efficacité en prévention de la maladie et sur le portage de *C. diphtheriae tox* + est directement corrélée à la concentration en anticorps sériques au moment du contagement [26] (fig. 2).

### >>> La coévolution entre *sapiens* et *C. diphtheriae* à l'ère de la vaccination

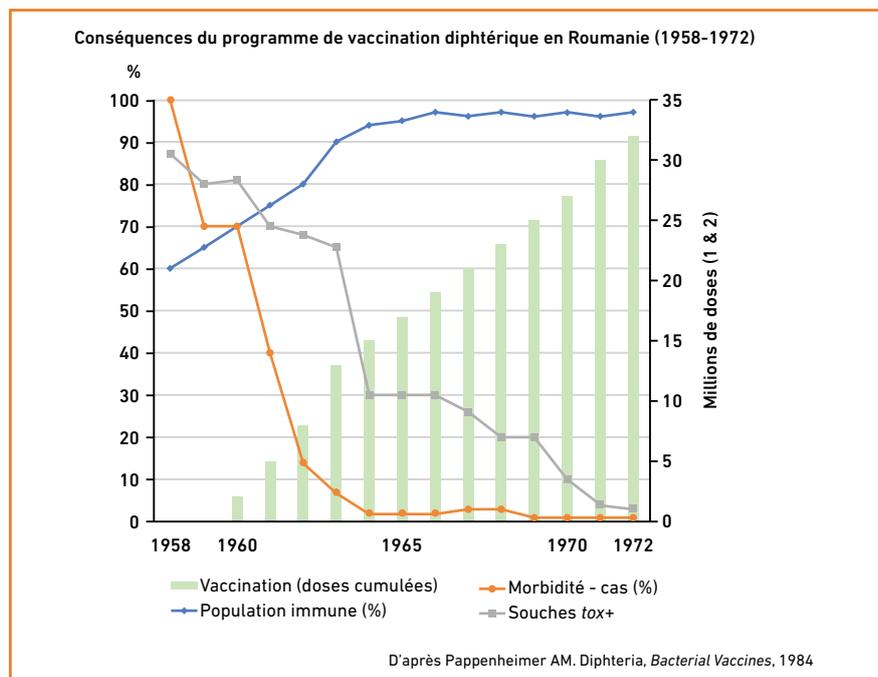
Les conséquences épidémiologiques de la vaccination diphtérique sont fournies par le suivi quasi expérimental, sur une durée de 14 ans, des données de prévalence de la diphtérie et des souches de *C. diphtheriae* en Roumanie, à la suite de la mise en place du programme national de vaccination en 1958.

Entre 1958 et 1972, plus de 30 millions de doses d'anatoxine sont administrées. Durant cette période, le pourcentage d'individus immuns pour la diphtérie passe de 60 à 97 % alors que l'incidence des cas de diphtérie chute, passant de 600 cas à moins de 1 cas pour 10 millions d'habitants. Au début du programme, environ 90 % des souches de *C. diphtheriae* analysées sont toxigènes. En 1972, plus de 95 % des souches sont non toxigènes. Il est particulièrement intéressant de noter la virtuelle disparition différée du portage des souches *tox +* chez l'Homme (et chez les chevaux, hors programme de vaccination !) quelques années après la quasi-disparition des cas de maladie (**fig. 3**).

Comment *C. diphtheriae tox +* peut-elle disparaître de la population à la suite d'une vaccination qui n'a aucun effet direct sur la bactérie elle-même ? Chez l'hôte dépourvu d'immunité antitoxinique, la production de toxine confère un important avantage compétitif à *C. diphtheriae* qui se traduit par une virulence, une pathogénicité et une transmission accrues. Chez l'hôte vacciné, les anticorps anti-TD sériques neutralisent cet avantage compétitif et le transforment en désavantage. En effet, le coût énergétique de la production des systèmes de libération et de capture du fer est extrêmement élevé pour la bactérie : la production de la TD et celle de l'ensemble du système peuvent représenter respectivement jusqu'à 10 et 75 % de la synthèse protéique totale [27]. Ce coût, qui n'est plus compensé par une augmentation des ressources en fer,



**Fig. 2 :** Corrélation inverse entre la sévérité de la diphtérie des voies respiratoires chez l'adulte et la concentration sérique en anticorps antitoxines avant le traitement par antitoxine (n = 171). Une corrélation similaire existe pour le portage de *C. diphtheriae tox +* (non montrée).



**Fig. 3 :** Évolution de la morbidité associée à la diphtérie et du portage de *C. diphtheriae tox +* à la suite de l'implémentation du programme national de vaccination en Roumanie. Au début du programme, en 1958, environ 90 % des souches de *C. diphtheriae* analysées sont toxigènes ; en 1972, plus de 95 % des souches sont non toxigènes. À noter la disparition différée des souches *tox +* par rapport à celle des cas de maladie, illustrant le désavantage sélectif progressif des souches toxigènes.

## Un germe et sa prévention

devient un handicap sélectif pour les souches *tox +* qui sont alors progressivement remplacées par des souches non toxigènes. Ces dernières persistent dans la population, exposant au risque d'épidémies en cas de diminution de l'immunité de la population et de l'introduction d'une souche lysogène pour *tox*.

Si l'immunité anti-TD de la population exerce une pression de sélection sur les souches de *C. diphtheriae tox +* qui tend à les faire disparaître, elle n'exerce aucune sur les phages porteurs du gène *tox* car celui-ci ne contribue en aucune façon à leur répllication. La vaccination n'élimine donc pas les phages *tox +*. Comme les anticorps sériques post-vaccinaux diminuent au fil du temps et que l'immunité acquise par la primovaccination ne peut être entretenue par des contacts naturels avec la toxine, des rappels réguliers d'anatoxine sont indispensables, non seulement pour prévenir la maladie mais aussi pour maintenir des titres d'anticorps muqueux suffisamment élevés afin de limiter la diffusion des souches toxigènes dans la population [11, 27, 28].

Les épidémies de diphtérie des années 1990, dans les pays où les programmes de vaccination l'avaient pratiquement éliminée, illustrent ce phénomène. On pense qu'elles sont la conséquence de l'introduction de souches toxigènes dans la population générale alors que les enfants des années 1980 et du début des années 1990 étaient peu à avoir été vaccinés, n'avaient pas reçu de rappels et les adultes étaient peu nombreux à être immunisés, que cela soit par la vaccination ou l'infection naturelle [11, 29].

### Demain, qui arrivera premier ?

Il semble douteux que des souches hyperproductrices de toxine émergent, permettant à *C. diphtheriae* de surmonter l'immunité antitoxinique d'une population correctement vaccinée, en raison d'un surcoût métabolique *a priori*

## POINTS FORTS

- La succession d'artéfacts épidémiologiques et cliniques qui émaille l'histoire de la diphtérie doit être interprétée comme la conséquence macroscopique d'une course aux armements à l'échelle moléculaire entre *C. diphtheriae* et *Homo*, dans le cadre d'une coévolution.
- L'acquisition fortuite et récente de deux facteurs de virulence supplémentaires auraient conféré à *C. diphtheriae* un avantage compétitif déterminant pour la colonisation de l'hôte et par là-même son pouvoir pathogène : la production d'une toxine pour accéder au fer intracellulaire et l'expression d'un système d'adhérence aux cellules épithéliales pharyngées humaines.
- L'efficacité des anticorps antitoxines en prévention de la maladie et sur le portage de *C. diphtheriae tox +* est directement corrélée à leur concentration sérique au moment du contagage. Des rappels réguliers d'anatoxine sont donc indispensables, non seulement pour prévenir la maladie mais aussi pour maintenir des titres d'anticorps muqueux suffisamment élevés afin de limiter la diffusion des souches toxigènes dans la population.
- Entre 1980 et 2000, grâce au Programme élargi de vaccination de l'OMS mis en place en 1974, le nombre total de cas notifiés de diphtérie dans le monde a chuté de plus de 90 % mais, depuis, l'incidence stagne. 90 % des cas actuellement surviennent dans des pays en développement.

beaucoup trop élevé au regard du gain potentiel de virulence.

En revanche, et contrairement à *C. diphtheriae* qui a été trouvée presque exclusivement chez l'Homme, *C. ulcerans* est responsable d'infections zoonotiques, les animaux domestiques étant suspectés de lui servir de réservoirs. De plus, le pouvoir pathogène de *C. ulcerans* peut changer très rapidement en raison de l'infection par un phage porteur de nouveaux gènes de virulence dont un code pour une toxine différente de la DT classique [30, 31].

Enfin, des cas d'infections invasives graves dus à des souches non toxigènes de *C. diphtheriae*, qui ne peuvent donc pas être prévenus par la vaccination, sont de plus en plus fréquemment rapportés dans des pays dont la couverture vaccinale est élevée. Ces

souches habituellement dépourvues du gène *tox* peuvent néanmoins, dans 10 % des cas, le porter sans l'exprimer [32].

*Sapiens*, de son côté, grâce aux percées de la génomique, du génie génétique et de la biologie moléculaire, vise à prendre de vitesse *Corynebacterium* en développant de nouvelles anatoxines plus immunogènes et de nouveaux antigènes bactériens à partir des adhésines ou des protéines des *fimbriae* pour prévenir les infections invasives [33, 34]. Demain, qui arrivera premier ? Pour le savoir il nous faut suivre Leigh van Valen [35] et la Reine Rouge<sup>6</sup> qui explique, sentencieuse, à Alice : "Maintenant, voyez-vous, il faut que vous courriez aussi vite que vous le pouvez pour rester au même endroit."

<sup>6</sup> Dans le livre *De l'autre côté du miroir* de Lewis Carroll.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DOBZHANSKY T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teach*, 1973;35:125-129.
2. SENDER R, FUCHS S, MILO R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 2016;164:337-340.
3. WATSON T. The trickster microbes that are shaking up the tree of life. *Nature*, 2019;569:322-324.
4. BAZIN H. *L'histoire des vaccinations*. Paris : John Libbey Eurotext ; 2008.
5. PAPPENHEIMER AM JR. Diphtheria toxin. *Annu Rev Biochem*, 1977;46:69-94.
6. Vaccin antidiphthérique: note de synthèse de l'OMS. World Health Organization, 2017;31:417-436. Disponible sur : [www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/wer\\_31\\_diphtheria\\_updated\\_position\\_paper.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1)
7. Commission spécialisée Maladies transmissibles. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. Haut Conseil de la santé publique, 2011;53. Disponible sur : [www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110304\\_conduitediphtherie.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110304_conduitediphtherie.pdf)
8. ENGLISH PC. Diphtheria and theories of infectious disease: centennial appreciation of the critical role of diphtheria in the history of medicine. *Pediatrics*, 1985;76:1-9.
9. GRIFFITH AH. The role of immunization in the control of diphtheria. *Dev Biol Stand*, 1979;43:3-13.
10. GALAZKA AM, ROBERTSON SE. Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world. *Eur J Epidemiol*, 1995;11:107-117.
11. CLARKE KEN. Review of the Epidemiology of diphtheria – 2000-2016. US Centers For Disease Control and Prevention: 35. Disponible sur: [www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1\\_Final\\_report\\_Clarke\\_april3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1)
12. SKAAR EP. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathog*, 2010;6:e1000949.
13. TAO X, SCHIERING N, ZENG H *et al*. Iron, DtxR, and the regulation of diphtheria toxin expression. *Mol Microbiol*, 1994;14:191-197.
14. SINGH H, BATHIA R. *Vaccines prospects and perspectives*. Vol. 2. Delhi: Forward Publishing Company, 1993.
15. HOLMES RK. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the *tox* gene. *J Infect Dis*, 2000;181:S156-S167.
16. COLLIER RJ. Understanding the mode of action of diphtheria toxin: a perspective on progress during the 20th century. *Toxicon*, 2001;39:1793-1803.
17. MANDLIK A, SWIERCZYNSKI A, DAS A *et al*. Corynebacterium diphtheriae employs specific minor pilins to target human pharyngeal epithelial cells. *Mol Microbiol*, 2007;64:111-124.
18. MCNEILL WH. *Plagues and peoples*. New York: Anchor Books/Doubleday, 1998.
19. PAPPENHEIMER AM JR. Diphtheria: studies on the biology of an infectious disease. *Harvey Lect*, 1980;76:45-73.
20. GUNATILLAKE PDP, TAYLOR G. The role of cutaneous diphtheria in the acquisition of immunity. *J Hyg (Lond)*, 1968;66:83-88.
21. DEACOCK SJ, STEWARD KA, CARNE HR. The role of adherence in determining the site of infection by Corynebacterium diphtheriae. *J Hyg (Lond)*, 1983;90:415-424.
22. BASTIAN HC. The germ-theory of disease: being a discussion of the relation of bacteria and allied organisms to virulent inflammations and specific contagious fevers. *Br Med J*, 1875;1:469-476.
23. DESROSIÈRES A. *La politique des grands nombres. Histoire de la raison statistique*. Paris: La Découverte, 2010.
24. RAMON G. L'anatoxine diphtérique. Ses propriétés - ses applications. *Ann Institut Pasteur*, 1928;17:960-1009.
25. GLENNY AT, POPE CG, WADDINGTON H *et al*. Immunological notes. XVII-XXIV. *J Pathol Bacteriol*, 1926;29:31-40.
26. LUMIO JT, ÖLANDER R, MELNICK O *et al*. What is a protective level of diphtheria antitoxin antibodies? In: 43rd ICAAC, G-1660. Chicago, 2003.
27. PAPPENHEIMER AM. Diphtheria. In: *Bacterial vaccines*. Academic Press. Orlando (USA); San Diego (USA); San Francisco (USA): Germanier, René; 1984:1:36.
28. FANNING J. An outbreak of diphtheria in a highly immunized community. *Br Med J*, 1947;1:371-373.
29. DITTMANN S, WHARTON M, VITEK C *et al*. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former union of soviet socialist republics: lessons learned. *J Infect Dis*, 2000;181:S10-22.
30. BONMARIN I, GUISSO N, LE FLÈCHE-MATÉOS A *et al*. Diphtheria: A zoonotic disease in France? *Vaccine*, 2009;27:4196-4200.
31. MEINEL DM, MARGOS G, KONRAD R *et al*. Next generation sequencing analysis of nine Corynebacterium ulcerans isolates reveals zoonotic transmission and a novel putative diphtheria toxin-encoding pathogenicity island. *Genome Med*, 2014;6:113.
32. ZAKIKHANY K, EFSTRATIOU A. Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. *Future Microbiol*, 2012;7:595-607.
33. CERDEÑO-TÁRRAGA AM, EFSTRATIOU A, DOVER LG *et al*. The complete genome sequence and analysis of Corynebacterium diphtheriae NCTC13129. *Nucleic Acids Res*, 2003;31:6516-6523.
34. METZ B, JISKOOT W, HENNINK WE *et al*. Physicochemical and immunochemical techniques predict the quality of diphtheria toxoid vaccines. *Vaccine*, 2003;22:156-167.
35. VAN VALEN L. A new evolutionary law. *Evolution Theory*, 1973;1:1-30.

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour plusieurs industriels du vaccin.

## Analyse bibliographique

### Comparaison d'une cohorte d'adolescents et d'adultes 5 ans après la réalisation d'un bypass gastrique

INGE T, COURCOULAS AP, JENKINS TM *et al.* Five-year outcomes of gastric bypass in adolescents as compared with adults. *N Engl J Med*, 2019;380:2136-2145.

La majorité des chirurgies bariatriques sont réalisées vers l'âge de 40-50 ans. En cas d'obésité ancienne, la morbidité et la mortalité liées au diabète et aux maladies cardiovasculaires augmentent de l'adolescence à l'âge adulte. Des études ont montré que les patients adultes avaient plus de comorbidités au moment de la chirurgie lorsque l'obésité évoluait depuis l'adolescence par rapport à ceux ayant une obésité débutant à l'âge adulte.

Le but de cette étude était de comparer l'évolution à 5 ans d'une cohorte d'adolescents obèses à celle d'adultes obèses depuis l'adolescence opérés d'un bypass gastrique.

Les participants ont été sélectionnés à partir de 2 études prospectives multicentriques observationnelles, Teen-LABS pour les adolescents de moins de 19 ans enrôlés entre 2006 et 2012 et LABS *study* pour les adultes obèses âgés entre 25 et 50 ans inclus entre 2006 et 2009, qui avaient un indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup> à l'âge de 18 ans. Tous les patients inclus avaient une évaluation moins de 30 jours avant la chirurgie, 6 mois après et tous les ans pendant 5 ans.

Selon les critères souhaités, 161 adolescents et 396 adultes ont été inclus. Les critères démographiques étaient similaires à l'inclusion dans les 2 groupes, sauf pour l'IMC qui était significativement plus élevé chez les adolescents (54 ± 10 *versus* 51 ± 8,  $p < 0,001$ ). À l'issue des 5 ans, 96 % des adolescents et des adultes étaient toujours actifs dans l'étude. Après ajustement, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur le pourcentage de perte de poids 5 ans après la chirurgie (-26 % [IC 95 % : -29 à -23 %] chez les adolescents *versus* -29 % [IC 95 % : -31 à -27 %] chez les adultes). 60 % des adolescents et 76 % des adultes avaient une réduction de leur poids initial d'au moins 20 % ( $p = 0,02$ ), en revanche 4 % des adolescents et 1 % des adultes avaient un poids supérieur à celui observé au moment de la chirurgie.

Une amélioration du bilan lipidique était observée dans les 2 groupes sans différence significative. À l'inclusion, 14 % des adolescents avaient un diabète de type II contre 31 % des adultes. À 5 ans de la chirurgie, la prévalence du diabète était de 2 % chez les adolescents et 12 % chez les adultes, les adolescents avaient significativement plus de rémission de leur diabète soit dans 86 % des cas (IC 95 % : 70 à 100) contre 53 % (IC 95 % : 42 à 67) chez les adultes. L'hypertension artérielle (HTA) était également plus fréquente chez les adultes à

l'inclusion par rapport à l'autre groupe. Chez les patients initialement hypertendus, 68 % des adolescents et 41 % des adultes étaient en rémission à 5 ans de la chirurgie. Dans les modèles ajustés, les adolescents avaient 27 % et 51 % plus de chance que les adultes d'être en rémission respectivement d'un diabète de type II et d'une HTA à 5 ans de la chirurgie.

3 adolescents (1,9 %) sont décédés au cours du suivi, dont un décès en relation avec des complications de la chirurgie bariatrique, *versus* 7 décès dans le groupe d'adultes, dont 3 attribués à des complications dans les 15 jours suivant la chirurgie. Une nouvelle chirurgie abdominale était significativement plus fréquente chez les adolescents par rapport aux adultes soit 19 *versus* 10 ré-opérations par 500 personnes-années,  $p = 0,003$ . Concernant les carences micronutritionnelles, uniquement étudiées dans les 2 années suivant la chirurgie, des taux bas de ferritine étaient plus fréquemment retrouvés chez les adolescents par rapport aux adultes, dans 48 % *versus* 29 %,  $p = 0,004$ . Par rapport à la période préopératoire, les carences en vitamine D augmentaient de 38 % chez les adolescents et diminuaient de 24 % chez les adultes ( $p = 0,02$ ).

**Ce travail prospectif multicentrique avec un recul de 5 ans a mis en évidence une perte de poids équivalente à 5 ans d'un bypass gastrique dans la population pédiatrique et adulte. En revanche, l'amélioration des comorbidités, comme le diabète de type II et l'HTA, déjà moins fréquentes lors de la prise en charge, est plus importante chez les adolescents par rapport aux adultes. Les carences micronutritionnelles sont plus fréquentes chez les adolescents, probablement en rapport avec une mauvaise observance de la prise des compléments vitaminiques.**

### Diagnostic manqué d'une insuffisance cardiaque dans sa présentation initiale chez des enfants sans cardiopathie connue

PURI K, SINGH H, DENFIELD SW *et al.* Missed diagnosis of new-onset systolic heart failure at first presentation in children with no known heart disease. *J Pediatr*, 2019;208:258-264.e3.

Alors que la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez l'enfant s'est améliorée ces dernières années, son diagnostic rapide et précis reste un challenge en pratique clinique car les signes et symptômes initiaux sont souvent mis sur le compte de pathologies pédiatriques plus communes. La plupart du temps, la dyspnée, les troubles de l'alimentation, les douleurs abdominales et les nau-sées sont attribués à tort à une infection respiratoire et/ou digestive. La fréquence des diagnostics manqués n'est pas connue mais identifier les barrières qui conduisent

à ce délai diagnostique permettrait de mieux prendre en charge les enfants et d'éviter des explorations parfois invasives inutiles.

Le but de ce travail était d'identifier les diagnostics manqués d'insuffisance cardiaque lors des premiers symptômes et de trouver des facteurs associés et les barrières ayant conduit à ce délai diagnostique.

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant repris les données d'enfants hospitalisés pour une défaillance cardiaque gauche entre novembre 2003 et novembre 2015 dans le centre hospitalier de Houston. Les enfants de moins de 21 ans hospitalisés pour une défaillance cardiaque aiguë étaient inclus. Les enfants ayant une insuffisance cardiaque connue, une maladie neuromusculaire, un cancer ou une malformation cardiaque étaient exclus. Quatre critères devaient être présents pour porter le diagnostic manqué d'insuffisance cardiaque :

- un ou plusieurs symptômes de défaillance cardiaque parmi une dyspnée, une toux, une perte d'appétit, des nausées, des douleurs abdominales, des œdèmes, une syncope, une hyperhidration, une léthargie ou des douleurs thoraciques ;
- un ou plusieurs signes de défaillance cardiaque parmi une tachypnée inexplicite, une tachycardie, un galop ou une hépatomégalie ;
- une défaillance cardiaque non évoquée dans les diagnostics différentiels ;
- l'absence de diagnostic fait dans les 24 h suivant l'hospitalisation malgré la persistance des symptômes et signes cliniques.

Une échographie cardiaque était nécessaire pour porter le diagnostic avec une fraction d'éjection < 55 %. Les failles dans l'établissement du diagnostic étaient recherchées : à l'interrogatoire, à l'examen clinique à l'interprétation des examens complémentaires, à l'adressage et à la réévaluation du patient.

Sur les 226 enfants admis pour une défaillance cardiaque, 191 ont été inclus. Parmi ceux-ci, 49 % (94/191) ont eu initialement un diagnostic manqué d'insuffisance cardiaque. Sur les 94, 64 % des diagnostics n'étaient pas fait dans les centres de santé et 35 % dans les services d'urgence. Les patients non

diagnostiqués étaient plus âgés avec un âge médian de 4,1 ans *versus* 0,8 ans chez ceux ayant un diagnostic porté d'emblée ( $p = 0,007$ ), de plus, leurs symptômes évoluaient depuis plus longtemps (7 *versus* 3 jours,  $p < 0,001$ ) avec une fréquence plus importante de signes digestifs.

Un diagnostic d'infection bactérienne était fait dans 29 % des cas avec prescription d'antibiotiques. Une infection virale respiratoire ou digestive était évoquée respectivement dans 22 et 21 % des cas et un asthme dans 10 %. Les causes de défaillance cardiaque (myocardiopathie dilatée, myocardite principalement) n'étaient pas significativement différentes que le diagnostic soit précoce ou non. En analyse multivariée, la prise en charge dans un centre de santé ( $p = 0,001$ ), la durée des symptômes ( $p = 0,022$ ) et la présence de nausées/vomissements ( $p = 0,022$ ) étaient associées à des diagnostics manqués. Parmi les failles retrouvées, l'interrogatoire était incomplet dans 49 % des cas et la prescription des examens complémentaires était inadaptée dans 78 % des cas. Des examens non invasifs et invasifs étaient réalisés respectivement dans 18 et 4 % des cas. Que le diagnostic initial soit fait ou non, il n'y avait en revanche pas de différence en termes de mortalité, durée d'hospitalisation ou support circulatoire.

**Ce travail met en évidence qu'un diagnostic d'insuffisance cardiaque est encore fréquemment manqué dans sa présentation initiale, entraînant des prescriptions et examens complémentaires inutiles. Un défaut d'interrogatoire et d'évaluation du patient en est souvent la cause, notamment si l'enfant est pris en charge dans un centre de santé, que les symptômes évoluent depuis plusieurs jours et que les troubles digestifs sont au premier plan.**



**J. LEMALE**

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

# Biostime®

## SN-2<sup>BIO</sup> PLUS™

LA PUISSANCE DE LA SCIENCE ET DE LA NATURE

**NOUVEAU**  
exclusivement en pharmacie!

### Pour les bébés souffrant de régurgitations

- Une formule enrichie par un ingrédient d'origine naturelle au pouvoir épaississant : **la caroube**, pour un effet anti-reflux.
- Un profil lipidique de qualité grâce à la position SN-2 de l'acide palmitique.
- Une gamme bio et locale avec un lait 100% normand\*.



Découvrez aussi notre gamme de laits infantiles pour les bébés bien portants, ainsi que nos compléments alimentaires à base de ferments lactiques dès la naissance.

\* Fabriqué à \*\*Pour le respect de la biodiversité \*\*\*La puissance de la science et de la nature - JUIN 2019

Avis important : Le lait maternel est l'aliment idéal et naturel du nourrisson car il convient le mieux à ses besoins spécifiques. En cas d'utilisation d'un lait infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation, et de suivre l'avis du corps médical. DOCUMENT STRICTEMENT RÉSERVÉ À L'USAGE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ