



Le billet de A. Bourrillon

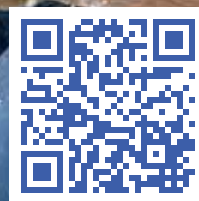
Troubles de l'attachement chez le nourrisson : quand agir ?

Perturbateurs endocriniens : que retenir en pratique ?

Un germe et sa prévention : les oreillons

**Suspicion d'allergie aux antibiotiques :
quelle stratégie d'exploration ?**

Outils du diagnostic génétique



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. Joussetme, Pr G. Leverger,
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert, Pr J.C. Rolland,
Pr D. Turck, Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

COMITÉ DE LECTURE

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

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

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: 1^{er} trimestre 2020

Sommaire

Janvier 2020

n° 237

BILLET DU MOIS

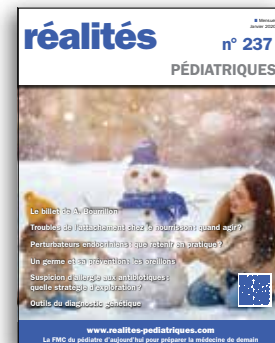
- 8** Une lumière noire
A. Bourrillon

UN GERME ET SA PRÉVENTION

- 10** Les oreillons
F. Vié Le Sage

REVUES GÉNÉRALES

- 16** Suspicion d'allergie
aux antibiotiques: quelle stratégie
d'exploration?
G. Pouessel
- 21** Troubles de l'attachement
chez le nourrisson: quand agir?
A. Bègue, C. Joussetme
- 27** Perturbateurs endocriniens:
que retenir en pratique?
N. Chevalier
- 32** Outils du diagnostic génétique:
qu'avons-nous à notre disposition?
J. Steffann, G. Barcia, S. Rondeau,
S. Bacrot, A. Hamza, J.-P. Bonnefont



ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

- 42** Procréation médicalement assistée
et risque de cancer chez l'enfant

Fonction respiratoire des adultes nés
avec un très petit poids de naissance
J. Lemale

Un bulletin d'abonnement est en page 15.

Image de couverture:
© Yuganov Konstantin@shutterstock.com

En 2020, les JIRP
changent de lieu

NOUVEAU
LIEU!

21^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

■ JEUDI 19 MARS 2020

**ALLERGOLOGIE PÉDIATRIQUE : ACTUALITÉS
SUR LES ALLERGIES ALIMENTAIRES ET RESPIRATOIRES**

Concepteurs : Pr Thierry LAMIREAU, Dr Bertrand DELAISI

■ VENDREDI 20 MARS 2020

DÉPISTAGES

Concepteur : Pr David DA FONSECA

19 et 20 mars 2020

PALAIS DES CONGRÈS DE BORDEAUX



JEUDI 19 MARS 2020

TITRE DU DPC :

ALLERGOLOGIE PÉDIATRIQUE : ACTUALITÉS SUR LES ALLERGIES ALIMENTAIRES ET RESPIRATOIRESConcepteurs : **Pr Thierry LAMIREAU, Dr Bertrand DELAISI**

Valorisable au titre DPC sous réserve de sa publication

Session de DPC organisée par la SAS-VFL N° 5249

N° 52492000049 – sous réserve de sa validation



AMPHITHÉÂTRE A – SALLE SPÉCIFIQUE DPC

09 h 00-12 h 30 : Mises au point en allergeo-pédiatrie

9 h 00 – 12 h 30 DPC 1	→ Les nouvelles formes d'allergie alimentaire : infiltrations éosinophiliques, SEIPA et autres formes non IgE-médiées	Pr T. Lamireau
	→ Induction de tolérance : par quelle voie, pour qui, quand et comment ?	Dr G. Pouessel
	→ Les fausses allergies : comment ne pas se tromper ?	Dr G. Benoist
	→ Développement de l'allergie : peut-on agir ?	Pr L. Giovannini-Chami

14 h 00-17 h 45 : Questions flash

14 h 00 – 17 h 45 DPC 1	→ Comment apprendre aux patients allergiques à bien lire les étiquetages ?	Dr G. Benoist
	→ Comment réintroduire les protéines du lait de vache en pratique de ville ?	Dr G. Benoist
	→ Stylos injecteurs d'adrénaline : comment bien les utiliser ?	Dr G. Pouessel
	→ Le nouveau PAI pour allergie alimentaire : opposable à tout établissement ?	Dr G. Pouessel
	→ Quand et comment réaliser un bilan allergologique chez l'enfant asthmatique ?	Dr B. Delaisi
	→ Désensibilisation aux allergènes respiratoires : quel niveau de preuve ?	Dr B. Delaisi
	→ Prévention de l'allergie chez le nouveau-né à risque : lait HA, hydrolysé poussé, acides aminés ou lait standard, lequel choisir ?	Pr T. Lamireau
	→ Pourquoi les IPP augmentent-ils le risque d'allergie alimentaire ?	Dr A. Lemoine
	→ Pourquoi des rectorragies chez un nourrisson ne révèlent-elles pas une APLV dans la majorité des cas ?	Dr A. Lemoine
	→ Allergie aux colorants : quand l'évoquer ?	Dr A. Lemoine
	→ Peut-on demander un dosage d'IgE spécifiques recombinantes avant une consultation spécialisée en allergologie ?	Pr L. Giovannini-Chami
	→ Quand doit-on redouter la conversion en forme IgE-médiée d'une allergie initialement non IgE-médiée ?	Pr L. Giovannini-Chami

17 h 45-18 h 30 – Table ronde

VENDREDI 20 MARS 2020

DÉPISTAGES

Concepteur : **Pr David DA FONSECA**



Mises au point interactives

9 h 00 – 12 h 30	→ Nouvelle organisation du dépistage néonatal : quels enjeux ?	Pr F. Huet
	→ Dépistage de l'autisme : comment être efficace sans être excessif ?	Pr D. Da Fonseca
	→ Dépistage précoce des "dys"	Dr M. Habib
	→ Dépistage de masse des prédispositions génétiques : des repères pour gérer	Auteur en attente

Questions flash

14 h 00 – 17 h 30	→ Dépistage visuel en cabinet de pédiatrie : le réfractomètre est-il indispensable ?	Pr D. Bremond-Gignac
	→ Dépistage des troubles visuels : quand adresser au spécialiste ?	Pr D. Bremond-Gignac
	→ Y-a-t-il un intérêt à dépister précocement des troubles orthodontiques ?	Dr A. Van Der Zwalm
	→ Quand et comment dépister les conséquences d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire ?	Dr A. Van Der Zwalm
	→ Dépistage des troubles auditifs en maternité : quels progrès et quelles perspectives ?	Dr D. Bonnard
	→ Dépistage des troubles auditifs en cabinet de ville : quels outils ?	Dr D. Bonnard
	→ Dépistage de la luxation congénitale de hanche : où en est-on ?	Dr P. Mary
	→ Dos douloureux : organique ou fonctionnel ?	Dr P. Mary
	→ Quand penser à un trouble neurologique devant une anomalie orthopédique ?	Dr P. Mary
	→ Refus scolaire : que faire ?	Pr D. Da Fonseca
	→ Faut-il tracer les courbes d'IMC pour dépister précocement l'obésité ?	Pr P. Tounian
	→ Dépistage de l'hypercholestérolémie : généralisé ou ciblé ?	Pr P. Tounian

Questions aux experts

17 h 30 – 18 h 00	L'animateur modère la table ronde réunissant tous les experts de cette journée afin de répondre aux questions des participants qui seraient restées en suspens.
---------------------------------------	---

I Billet du mois

Une lumière noire



A. BOURRILLON

La lumière est noire, m'a confié, à la fin de l'année dernière, une petite fille songeuse et triste.

Peut-être avait-elle émotionnellement *absorbé* des ciels désespérément gris, des signes d'inquiétude de sa famille, des témoignages de lassitude de son environnement scolaire. La réflexion m'a cependant inquiété, même si ce signe de tristesse devait se dissiper un peu avec le sourire revenu chez l'enfant quand j'avais évoqué pour elle la proximité des fêtes de fin d'année.

Une lumière noire.

J'aurais voulu, petite fille, à l'instant même de ta confiance, te donner la force et la douceur mêlées de ces lumières, qui ouvrent vers des horizons incertains, des perfections imaginaires...

J'aurais voulu te transmettre la lumière transparente et vive qui accompagne ces lignes mouvantes, que le regard perd, trouve avant de les reperdre, non parce qu'elles sont vaporeuses, mais parce qu'extrêmement fines, elles semblent à la limite d'un invisible proche... Peut-être avais-tu perçu, lors de ta confiance, mon étonnement et des signes de partage de tristesse ?

Tu m'as adressé au début de l'année nouvelle une double carte dont une page était fléchée par un soleil.

J'aurais aimé, citant Albert Camus¹, oser *te répondre* et *me répondre*, à l'invitation de ce soleil, "*combien la lumière à force d'épaisseur coagule l'univers et ses formes dans un éblouissement obscur*" et t'expliquer que "*cette clarté blanche et noire*", qui pour l'écrivain a toujours été celle de la Vérité, peut, si l'on parle d'elle, "*mener de nouveau au soleil*".

Mais tu n'as pas six ans.

Je t'ai répondu en te dessinant un soleil.

Tout seul.

Au milieu d'une page blanche.

¹ Albert Camus, *L'énigme*, in *L'Été*, 1954.

Dans le cadre du X^e symposium du CICBAA,
NUTRICIA, en partenariat avec **réalités PÉDIATRIQUES**,
vous invite à voir ou revoir
la retransmission **en différé** du symposium :

Stimuler le système immunitaire
avec les synbiotiques :
science-fiction ou réalité?

Programme scientifique

Modératrice :

Dr Elena Bradatan, Namur, Belgique

✓ **Comment moduler
le microbiote intestinal?**

Pr Florence Campeotto, Paris, France

✓ **De la théorie
aux études cliniques**

Pr Leon Knippels, Utrecht, Pays-Bas

Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://nutricia.realites-pediatriques.com>



La retransmission est strictement réservée au corps médical.

➤ Inscription obligatoire ➤

■ Un germe et sa prévention

Les oreillons



F. VIÉ LE SAGE
AFPA, Infovac.

■ Histoire des oreillons [1]

Dès l'Antiquité [2], vers 410 av. J.-C., Hippocrate décrit sur l'île de Thasos une affection passagère touchant des adolescents fréquentant les gymnases. Elle se manifeste comme un gonflement non suppuratif en avant de l'oreille, uni- ou bilatéral, avec ou sans fièvre, et qui est suivi, chez quelques-uns, d'une inflammation douloureuse d'un testicule. Cette remarquable description est longtemps restée inaperçue. De Galien jusqu'au XVIII^e siècle, les médecins confondent le plus souvent les oreillons avec d'autres tuméfactions latérales du cou, comme les écouelles et d'autres adénites évoluant vers la suppuration [3].

Guillaume de Baillou est le premier à distinguer des épidémies d'oreillons à Paris au XVI^e siècle. En 1755, Richard Russel en reconnaît le caractère contagieux et, en 1790, Robert Hamilton en donne une description complète (avec

les complications, orchite et manifestations neurologiques) devant la *Royal Society of Edinburgh*. Ces descriptions sont précisées par de grands cliniciens français comme Armand Trousseau. L'origine virale est mise en évidence par des médecins américains en 1934 [3]. Il s'agit d'un virus enveloppé à ARN simple brin (rubulavirus de la famille des *Paramyxoviridae*).

Si la maladie est reconnue comme maladie contagieuse de l'enfance (pic historique entre 5 et 9 ans), elle doit son importance et sa notoriété à la médecine militaire car elle frappe les armées au moment de la mobilisation des recrues [4]. Les troupes confédérées déclarent ainsi près de 25 000 cas d'oreillons durant les deux premières années de la guerre de Sécession. Lors des deux guerres mondiales, les oreillons sont, après les infections sexuellement transmissibles, la maladie infectieuse la plus répandue chez les recrues de l'*U.S. Army* [5]. Même après 1970, à l'ère vaccinale, des épidémies d'oreillons surviennent en milieu militaire.

Depuis l'utilisation systématique du vaccin, en particulier associé à la rougeole (**fig. 1**), l'incidence globale s'est effondrée et le pic s'est déplacé vers le jeune adulte. D'après l'étude de séroprévalence de 2008-2010 [6], parmi les personnes âgées de 30 à 39 ans, 7,4 % étaient réceptives aux oreillons et elles étaient 4,9 % entre 40 et 49 ans. Le nombre de cas annuel en 2009 était estimé à 10 000 (18 cas/100 000). Le pic saisonnier se situe en hiver et au printemps.

■ La maladie [7-9]

L'incubation est en moyenne de 21 jours (12-25 jours). À partir d'un réservoir strictement humain, la transmission se fait *via* les gouttelettes de salive et, dans une moindre mesure, par les surfaces. La contagiosité commence 7 jours avant les premiers signes cliniques et se prolonge jusqu'à 9 jours après le début de la parotidite. L'immunité acquise est prolongée, probablement définitive (peu de données là-dessus).

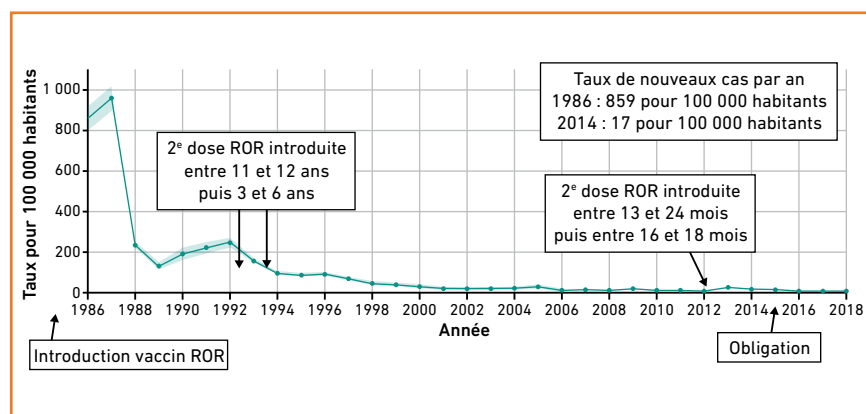


Fig. 1 : Évolution du taux d'incidence de l'indicateur oreillons en France métropolitaine (d'après www.sentiweb.fr/fr/?page=maladies&mal=5).

La parotidite est le signe le plus fréquent et est généralement isolée. Elle est précédée d'une phase d'invasion associant fébricule à 38 °C, otalgie et gêne à la mastication. La palpation rétro-mandibulaire retrouve une sensibilité particulière (points de Rillet et Barthez : angle de la mâchoire, pointe de la mastoïde et articulation temporo-maxillaire). Au niveau de la cavité buccale, l'examen retrouve une turgescence de l'orifice du canal de Sténon (face interne de la joue, en regard de la 2^e molaire supérieure).

La tuméfaction parotidienne débute devant le lobe de l'oreille et s'étend en direction caudale et ventrale sur une période de 2-3 jours. Elle est douloureuse. L'angle mandibulaire est de plus en plus effacé par un gonflement diffus et de consistance molle (**fig. 2**). Cette tuméfaction est souvent d'abord unilatérale, mais elle se bilatéralise dans plus de 90 % des cas. D'autres glandes sont aussi parfois touchées (sialadénite touchant plusieurs glandes salivaires dans 10 % des cas, pancréatite dans 4 % des cas). L'évolution est simple dans la majorité des cas : la fièvre disparaît en 24-48 h, la tuméfaction parotidienne est maximum au 4^e-5^e jour puis s'efface sans séquelle en 8-10 jours (**fig. 3**).

Quelques diagnostics différentiels doivent être envisagés :

– parotidite bactérienne : unilatérale, très fébrile, avec pus à l'orifice du canal de



Fig. 2 : Parotidite.

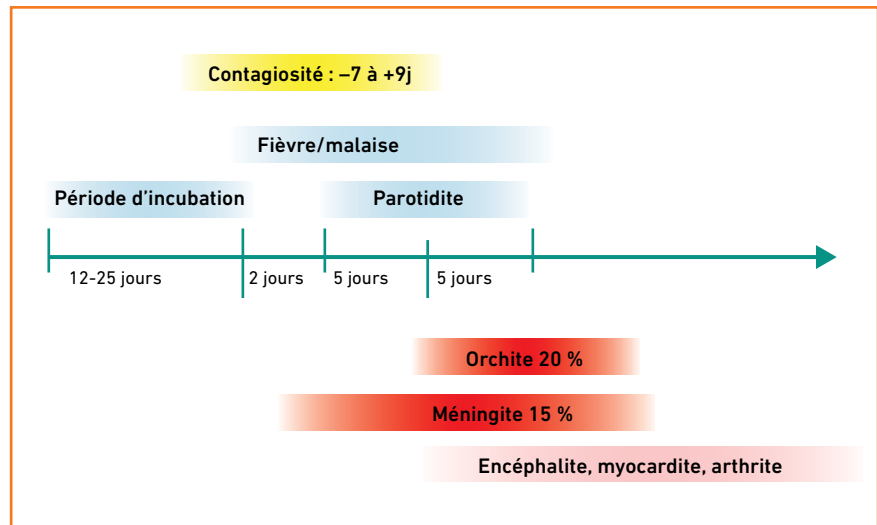


Fig. 3 : Évolution de la maladie (d'après [9]).

Sténon, gonflement dur et très douloureux ;

– lithias salivaires : tuméfaction récidivante sans signe infectieux, lithias visible radiologiquement ou après sialographie ;

– tumeur : biopsie devant une tuméfaction dure et persistante ;

– plus difficile à différencier, les parotidites dues à d'autres virus : Epstein-Barr, cytomégalovirus, influenza, parainfluenza, adénovirus et coxsackie.

■ Complications

Le virus ourlien a un tropisme glandulaire et neurologique.

1. Complications neurologiques

>>> Méningite lymphocytaire

Observée dans 15 % des cas d'oreillons, elle peut apparaître isolément (1 fois sur 2) ou succéder à la parotidite jusqu'à 3 semaines après celle-ci. Elle débute par une poussée très fébrile associée à des malaises, céphalées et vomissements. Le syndrome méningé est franc. La ponction lombaire retrouve un liquide clair, hypertendu, avec hypercytose variable (300 à 1 000 éléments

par mm³), la formule est panachée à prédominance lymphocytaire mais peut parfois être initialement à prédominance neutrophile. L'évolution est en règle générale bénigne. Historiquement principale cause de méningite de l'enfant, l'introduction de la vaccination ourlienne a permis aux entérovirus (coxsackie...) de supplanter le virus ourlien.

>>> Méningoencéphalite aiguë

Elle est rare (0,2 à 2,5/1 000), il s'agit le plus souvent d'une réaction post-infectieuse de bon pronostic.

>>> Atteinte des paires crâniennes

Elle survient en général au décours d'une méningite ou d'une méningoencéphalite :

– II : névrite optique ;
– VII : paralysie faciale ;
– VIII : la plus fréquente (5 %). Avant l'ère vaccinale, les oreillons étaient la principale cause de perte auditive chez l'enfant. Il s'agit d'une surdité de perception, le plus souvent unilatérale et rarement définitive.

>>> Autres complications plus rares : myélites, polyradiculonévrites (syndrome de Guillain-Barré).

Un germe et sa prévention

2. Complications glandulaires

>>> Pancréatite

Après 8 à 10 jours d'évolution, une pancréatite peut survenir dans 5 à 7 % des cas et se traduit par l'apparition de douleurs abdominales intenses avec vomissements. L'amylasémie et la glycémie sont élevées. La guérison est la règle. Pas de lien retrouvé avec un éventuel diabète ultérieur.

>>> Orchite

C'est la complication la plus fréquente des oreillons. Elle touche 20 % des garçons après la puberté et est le plus souvent unilatérale. Elle survient habituellement 4-10 jours après le début de la parotidite. Elle est souvent brutale, d'abord très fébrile, accompagnée de douleurs abdominales et de vomissements, puis se limite en quelques heures aux douleurs testiculaires. Le scrotum est inflammatoire, le testicule volumineux, lisse, régulier et très douloureux. Cordon, déférent et épидидyme sont normaux. Dans 40 à 70 % des cas, l'orchite entraîne une atrophie testiculaire, mais il en résulte rarement une hypospermie permanente (plus fréquente cependant chez les jeunes adultes avec antécédents d'orchite ourlienne que dans un groupe contrôle [10, 11]).

3. Autres complications

>>> Thyroïdite

>>> Chez les femmes, une **ovarite** s'observe dans 5 % des cas, mais les répercussions sur la fertilité ne sont pas connues. Encore plus rarement : **mastite**.

>>> **Grossesse** : il existe une augmentation des avortements spontanés lors des 12 premières semaines. Une transmission materno-fœtale est possible avec atteinte placentaire. Le rôle tératogène n'est cependant pas démontré [12].

LE SAVIEZ-VOUS ?

>>> La souche Jeryl Lynn a été baptisée du nom de l'enfant Jeryl Lynn Hilleman, fille de Maurice Hilleman, âgée de 5 ans, chez laquelle le virus a été isolé.

Le 23 mars 1963, à 1 heure du matin, Jeryl réveille son père, Maurice Hilleman, avec la gorge irritée. Maurice Hilleman est microbiologiste, directeur du département virologie et biologie cellulaire chez Merck Research Laboratories. Il n'est pas médecin mais a à son chevet *The Merck Manual*, qu'il consulte.

Et là, il fait une chose que peut-être peu de pères feraient : il recouche sa fille, part à son laboratoire et va chercher un écouvillon et un flacon de milieu de culture. Il rentre, prélève la gorge de sa fille et retourne à son laboratoire, met en culture le prélèvement sur œufs embryonnés de poulet (il avait travaillé sur un vaccin grippal lors de la pandémie de 1957 avant d'intégrer Merck).

Après plusieurs passages, il prélève l'embryon d'un œuf embryonné de poulet incubé 12 jours, coupe la tête de l'embryon et met en culture les cellules... atténuations successives sur des cellules d'embryons de poulets.

Cette souche vaccinale a été mise sur le marché aux États-Unis en 1967. C'est la seule souche utilisée pour vacciner aux États-Unis et en Europe.

Et il a été dit que "Jeryl a guéri de son virus des oreillons mais le virus des oreillons n'a jamais guéri du fait d'avoir infecté Jeryl".

>>> En 2003, Philippe Reinert [13] a montré qu'en France, sur 20 ans, la vaccination contre les oreillons avait permis d'éviter 2 millions de méningites, 38 000 encéphalites, 650 surdités, 330 000 orchites, 90 000 atrophies testiculaires et 20 décès.

■ Diagnostic [8]

Si le diagnostic est le plus souvent basé sur la clinique, sa valeur prédictive positive est limitée en dehors des épisodes épidémiques. Le clinicien aura donc parfois recours au laboratoire : la NFS est peu spécifique, l'amylasémie est constamment augmentée. La RT-PCR (réaction de polymérisation en chaîne par transcriptase inverse) peut être proposée sur un prélèvement buccal au niveau du canal excréteur de la parotide après massage. Chez les personnes non vaccinées, elle reste positive jusqu'à environ 11 jours après le début de la parotidite tandis que, chez les personnes vaccinées, elle

reste souvent uniquement positive durant 1-3 jours après le début de la parotidite [14].

Le diagnostic sérologique est utile au cours de la phase ultérieure de la maladie. Les anticorps IgM sont détectables dans les 5 jours suivant le début des symptômes et ils restent positifs durant des semaines, voire des mois [15]. En cas d'IgM négatifs au cours des premiers jours de la maladie et de suspicion clinique persistante, la sérologie devrait être répétée après 5 à 7 jours. Chez les individus vaccinés, le diagnostic sérologique est difficile car l'élévation des IgM fait parfois totalement défaut ou s'observe uniquement plus tard.

■ Traitement [7, 8]

Il repose essentiellement sur l'isolement, les antalgiques et l'hygiène. Depuis les recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) de 2012, l'éviction des collectivités est recommandée seulement les 9 premiers jours après le début de la parotidite, mais la *“fréquentation de la collectivité à la phase aiguë n'est pas souhaitable”* [16]. L'hygiène est basée sur les mesures anti-gouttelettes, le lavage de mains, le port d'un masque...

La vaccination n'est plus très efficace après contact et *a fortiori* lorsque la maladie a commencé. *“On considère habituellement que la vaccination post-exposition ne permet pas de prévenir efficacement les oreillons mais que, dans des situations épidémiques, cette vaccination peut permettre de mettre fin plus rapidement à l'épidémie. Quant aux immunoglobulines, elles sont considérées comme inefficaces. Ces affirmations reposent toutefois sur des études très limitées”* [17]. Une mise à jour des vaccins de l'entourage doit être recommandée.

■ Prévention et vaccination

Le premier vaccin des oreillons a été développé en URSS en 1949, avant la culture cellulaire, par A. Smorodintsev. Après l'ère de la culture, M. Takahashi a été le premier à développer un vaccin vivant atténué contre ce virus à partir de la souche virale Jeryl Lynn atténuée (1993). D'autres souches vaccinales (Urabe, Leningrad) ne sont aujourd'hui plus utilisées car plusieurs études ont montré un effet protecteur insuffisant et, avec Urabe M9, une fréquence accrue de méningites post-vaccinales [18, 19]. Le premier vaccin combiné avec la rougeole et la rubéole a été disponible en 1985.

En France, le vaccin oreillons n'est plus disponible que sous forme trivalente, associé à la rougeole et la rubéole. Il utilise maintenant les souches vac-

nales Jeryl Lynn et un dérivé, la souche RIT 4385. L'effet protecteur est estimé à 77 % après une dose et à 88 % après deux doses. Cela laisse entendre que la maladie peut également toucher les personnes vaccinées. Par ailleurs, l'effet protecteur du vaccin anti-ourlien est celui qui dure le moins longtemps parmi les trois composantes du vaccin combiné [20].

■ Recommandations générales [21]

En France, le vaccin a été mis sur le marché en 1983. Il a été intégré au calendrier vaccinal avec la vaccination triple rougeole-oreillons-rubéole en 1986 [22]. Il est obligatoire pour les enfants nés depuis 2018.

>>> Nourrissons : 2 doses de vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). La première dose est administrée à 12 mois, quel que soit le mode de garde. La seconde dose administrée entre 16 et 18 mois ne constitue pas un rappel, l'im-

POINTS FORTS

- Maladie historiquement de l'enfance qui a disparu en tant qu'épidémie permanente grâce à la vaccination. Elle survient maintenant par foyer plutôt chez les jeunes adultes, les militaires, les sportifs et les étudiants.
- Maladie le plus souvent bénigne mais qui peut être grevée de complications neurologiques (méningite voire méningoencéphalite virale, atteinte des paires crâniennes, surtout la VIII^e) et glandulaires (pancréatite et orchite surtout).
- Le vaccin est efficace à 77 % après une dose et 88 % après deux doses. Sa durée d'action est la moins bonne des trois valences du vaccin ROR, seul disponible en France. Cela pourrait être compensé par la protection collective qu'offrirait une couverture vaccinale supérieure à 90 % avec deux doses (80 % en 2016). L'extension des obligations vaccinales au vaccin ROR pour les nourrissons nés depuis 2018 devrait permettre d'améliorer celle-ci.

munité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas répondu, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la première injection.

>>> Les personnes nées depuis 1980 devraient avoir reçu au total deux doses de vaccin trivalent, en respectant un délai minimal de 1 mois entre les deux doses, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies. Les personnes qui ont développé l'une des trois maladies contre lesquelles protège le vaccin ne sont habituellement pas protégées contre les deux autres et administrer un vaccin vivant atténué à une personne déjà immunisée ne présente aucun inconvénient du fait de l'inactivation du virus vaccinal par les anticorps préexistants.

La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est contre-indiquée pendant la grossesse. Cependant, une vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse.

Un germe et sa prévention

La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

En situation de cas groupés d'oreillons en collectivité (école, université, internat, caserne, club sportif...), il est recommandé :

- la mise à jour du statut vaccinal pour atteindre deux doses de vaccin trivalent ROR ;
- de proposer systématiquement une troisième dose de vaccin trivalent ROR aux personnes en ayant déjà reçu deux auparavant et dont la seconde a été administrée depuis plus de 10 ans.

>>> Effets indésirables [23]

Le vaccin ROR, vaccin vivant, est particulièrement bien toléré. La composante rougeole peut donner une "rougeollette" vaccinale, 7 à 12 jours après la vaccination. Une baisse des plaquettes, type purpura thrombopénique idiopathique, peut exceptionnellement survenir (1 cas sur 30 000 alors que les maladies "naturelles" rougeole et rubéole donnent la même chose 1 fois sur 1000). L'évolution est bénigne.

Tout lien entre vaccin ROR et autisme, maladies auto-immune ou maladies inflammatoires a pu être éliminé [24].

Discussion : nouvelles épidémies, 3^e dose ? [20]

Depuis 2000, un certain nombre d'épidémies (États-Unis, Europe, Asie, Australie) ont fait évoquer l'hypothèse d'une décroissance de l'immunité après vaccination [25]. Sur le plan sérologique, une nette diminution des titres d'anticorps neutralisants est constatée 10 ans après l'administration d'une deuxième dose de vaccin ROR [26] et cette constatation se confirme également sur le plan épidémiologique

durant l'adolescence [27]. L'efficacité vaccinale spécifique à l'âge tombe sous le seuil d'immunité grégaire (couverture vaccinale nécessaire) de 90 %. Les épidémies atteignent d'autant plus facilement les sujets qu'ils ont été vaccinés anciennement [28].

Durant une épidémie d'oreillons survenue chez 259 personnes dans une université, une 3^e dose de vaccin ROR a été testée pour combattre l'épidémie. Grâce à cette 3^e dose de vaccin, le risque de contamination a pu être diminué de 60 % déjà après 7 jours et même de 78 % après 28 jours [29]. Les données actuellement disponibles ne permettent cependant pas de tirer de conclusions quant à l'efficacité vaccinale gagnée avec une 3^e dose en cas de vaccination non ciblée.

Un autre facteur évoqué est que ces épidémies étaient principalement causées par le génotype G, souche virale contre laquelle les souches vaccinales atteignent des titres d'anticorps neutralisants moins élevés [24].

Conclusion

Grâce à la vaccination, depuis 1983, les oreillons ont disparu en France en tant qu'endémie permanente. Une résurgence de foyers épidémiques chez de jeunes adultes est cependant réapparue depuis 2000 dans la plupart des pays développés ayant pourtant une couverture vaccinale correcte, mais souvent inférieure aux 90 % souhaitables. Une baisse de la couverture vaccinale du vaccin trivalent aggraverait cette situation. D'autres facteurs interviennent : baisse de l'immunité post-vaccinale avec le temps, génotype G.

Pour faire face à cette situation ainsi qu'à celle de la résurgence de la rougeole, la France a récemment rendu le vaccin ROR obligatoire et recommandé une 3^e dose en situation de cas groupés d'oreillons.

BIBLIOGRAPHIE

1. fr.wikipedia.org/wiki/Oreillons
2. Hippocrate et Émile Littré. *Œuvres complètes d'Hippocrate*. Paris : J.-B. Baillière, 1839. Épidémies I, 1, p. 601-605.
3. ROUDINESCO A. Oreillons (fascicule 8054). *Encyclopédie médico-chirurgicale maladies infectieuses*, 1935;1 et 16-17.
4. PLOTKIN SA. *Vaccines*. Saunders Elsevier, 2008;435.
5. KIM-FARLEY RJ. Mumps. In: Kiple KF. *The Cambridge World History of Human Disease*. Cambridge University Press, 1991:888-889.
6. LÉPOUTRE A, ANTONA D, FONTENEAU L et al. Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010. *Bull Epidémiol Hebd*, 2013;526-534.
7. HVID A, RUBIN S, MÜHLEMAN K. Mumps. *Lancet*, 2008;371:932-944.
8. BOURRILLON A. Oreillons. *EMC – Pédiatrie/Maladies infectieuses*, 2012;7:1-3.
9. JENT P, BERGER C, STREIT S et al. Les oreillons : de l'histoire ancienne ? *Forum Med Suisses*, 2018;18:832-835.
10. DEJUCQ N, JEGOU B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2001;65:208231.
11. WERNER CA. Mumps orchitis and testicular atrophy: a factor in male sterility. *Ann Intern Med*, 1950;32:1075-1086.
12. ORNOY A, TENENBAUM A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echoviruses, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol*, 2006;21:446-457.
13. REINERT P, SOUBEYRAND B, GAUCHOUX R. Évaluation de 35 années de vaccination rougeole-oreillons-rubéole en France. *Arch Pédiat*, 2003;10:948-954.
14. Prevention CfDCA. Chapter 9: Mumps. *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 2008.
15. BENITO RJ, LARRAD L, LASIERRA MP et al. Persistence of specific IgM antibodies after natural mumps infection. *J Infect Dis*, 1987;155:156-157.
16. Haut Conseil de la santé publique. Survenue de maladies infectieuses dans une collectivité. Conduite à tenir. 2012. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avis-rapportsdomaine?clefr=306
17. Haut Conseil de la santé publique. Guide pour l'immunisation en post-exposition : vaccination et immuno-

- globulines.2016. www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548
18. SCHLEGEL M, OSTERWALDER JJ, GALEAZZI RL *et al.* Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Eastern Switzerland: cohort study. *BMJ*, 1999;319:352.
 19. www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/mumps/questions_answers/fr/
 20. MARIN M, MARLOW M, MOORE KL *et al.* Recommendation of the advisory committee on immunization practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018;67:33-38.
 21. Calendrier vaccinal français 2019 : solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal
 22. www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemie-set-de-la-vaccination/les-oreillons/
 23. www.infovac.fr/vaccins/effets-secondaires/vaccin-ror
 24. professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Autisme
 25. DAYAN GH, QUINLISK MP, PARKER AA *et al.* Recent resurgence of mumps in the United States. *New Eng J Med*, 2008;358:1580-1589.
 26. RUBIN SA, QI L, AUDET SA *et al.* Antibody induced by immunization with the Jeryl Lynn mumps vaccine strain effectively neutralizes a heterologous wild-type mumps virus associated with a large outbreak. *J Infect Dis*, 2008;198:508-515.
 27. COHEN C, WHITE JM, SAVAGE EJ *et al.* Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis*, 2007;13:12-17.
 28. JENT P, OLAH A, SOMMERSTEIN R. Third Dose of MMR vaccine for mumps control. *New Eng J Med*, 2017;377:2402.
 29. CARDEMIL CV, DAHL RM, JAMES L *et al.* Effectiveness of a Third Dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *New Eng J Med*, 2017;377:947-956.
 30. HE J, JIA P, ZHENG M *et al.* Acupuncture for mumps in children. *Cochrane Database Sys Rev*, 2015:CD008400.

L'auteur a déclaré que ses liens d'intérêts sont disponibles sur : www.transparence.sante.gouv.fr

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.

réalités PÉDIATRIQUES

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

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

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

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

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

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :



I Revues générales

Suspicion d'allergie aux antibiotiques : quelle stratégie d'exploration ?

RÉSUMÉ : Le terme d'hypersensibilité (HS) aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions ressemblant cliniquement à de l'allergie après la prise d'un médicament et l'allergie est une HS dont le mécanisme immunologique est identifié. Les HS sont fréquentes (7-10 % de la population), le plus souvent non-allergiques et bénignes (exanthème maculopapuleux). Cependant, certaines réactions peuvent être graves (anaphylaxie, nécrolyse épidermique toxique...).

L'entretien méticuleux doit permettre de distinguer la chronologie de la réaction (immédiate ou non), la gravité des manifestations et, finalement, si une exploration allergologique est nécessaire ou non, prenant en compte la pertinence et la disponibilité des examens biologiques (prick-tests, intradermo-réactions, patch-tests, voire IgE spécifiques, tests d'activation des basophiles ou de lymphoprolifération). Le test de provocation reste le *gold standard*. Un avis spécialisé est indispensable, au moindre doute, pour éviter un diagnostic "d'allergie" par excès et l'éviction de molécule(s) de façon inadéquate.



G. POUESSEL

Service de pédiatrie, Pavillon
médocochirurgical de pédiatrie, ROUBAIX,
Unité de pneumologie et allergologie
pédiatriques, Hôpital Jeanne de Flandre,
CHRU Lille et Université Lille2,
Réseau d'Allergo-Vigilance,
VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

Fréquence de suspicion d'hypersensibilité

Les suspicions d'hypersensibilité (HS) aux médicaments sont fréquentes chez l'enfant, surtout pour les bêtalactamines.

Le terme d'hypersensibilité aux médicaments recouvre l'ensemble des réactions ressemblant cliniquement à de l'allergie après la prise d'un médicament. L'allergie est une HS dont le mécanisme immunologique est identifié. Les HS non allergiques sont les réactions les plus fréquentes.

Les suspicions d'HS médicamenteuse sont un motif fréquent de consultation en médecine générale : 7 à 10 % des patients sont suspects d'une HS médicamenteuse et, chez l'enfant, les principaux médicaments en cause sont les antibiotiques, notamment les bêtalactamines, avant les anti-inflammatoires non

stéroïdiens et les antipyrétiques. Le diagnostic d'allergie est souvent porté par excès et les allergies prouvées sont rares, identifiées dans moins de 10 % des suspicions d'HS. On estime que le risque de développer une réaction d'HS après un traitement par bêtalactamines est proche de 0,7 %. Cependant, la plupart de ces réactions sont cutanées et bénignes, même si des réactions anaphylactiques voire des décès sont rapportés dans 0,01 et 0,001 % des cas, respectivement [1]. Une des principales difficultés en pratique courante est la distinction entre réelle allergie médicamenteuse et éruption d'une autre cause, notamment infectieuse (virale surtout).

Ces suspicions d'HS sont un problème pour les patients et leur famille mais aussi les médecins, en termes de diagnostic et de prise en charge ultérieure. En cas de suspicion d'HS, le choix d'une molécule alternative peut s'avérer problématique, responsable d'un

surcoût financier, d'une utilisation inadéquate d'une molécule moins efficace ou plus dangereuse, de l'émergence de résistances microbiennes aux antibiotiques d'un allongement de la durée d'hospitalisation [2].

Ainsi, il ne faut pas poser le diagnostic "d'allergie" médicamenteuse sans avis allergologique mais préférer le terme "d'HS" médicamenteuse à noter dans le carnet de santé. Un avis spécialisé auprès d'un allergologue est donc indispensable, au moindre doute, pour déterminer si un patient a authentiquement une HS médicamenteuse ou non.

■ Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'HS sont variées, bénignes à graves, de chronologie immédiate ou retardée. Du point de vue clinique, on distingue les réactions immédiates, qui surviennent dans l'heure suivant la prise du médicament, des réactions non immédiates, dont le délai d'apparition se situe entre 1 heure à plusieurs jours.

Les réactions immédiates peuvent comporter des signes et symptômes caractérisant l'anaphylaxie : urticaire et angioedème, bronchospasme, dyspnée laryngée, vomissements, crampes abdominales, atteinte hémodynamique... Les réactions non immédiates sont le plus souvent bénignes (exanthème maculopapuleux), mais plus rarement graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, néphrite interstitielle, hépatite...) et pouvant menacer le pronostic vital (nécrolyse épidermique toxique – Lyell et Stevens-Johnson –, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* [DRESS]...) (**fig. 1**) [3].

En dehors des signes d'anaphylaxie, les signes de gravité d'une toxidermie doivent être recherchés : douleurs, atteinte muqueuse (≥ 2 localisations), atteinte cutanée étendue (> 50 % de la surface corporelle), œdème centro-facial,

fièvre $> 38,5$ °C et altération de l'état général, papules purpuriques infiltrées, atteinte nécrotique.

■ Diagnostic

Le diagnostic repose essentiellement sur l'anamnèse, complétée, selon le contexte, par des tests *in vivo* et/ou *in vitro*, voire un test de provocation.

1. Anamnèse

L'anamnèse est une étape essentielle de la démarche diagnostique. Un certain nombre de questions se posent au clinicien qui doit aussi recueillir des informations indispensables pour étayer le diagnostic (**tableau I**). Les objectifs sont notamment de déterminer la chronologie de la réaction suspectée (immédiate ou retardée), la gravité de la réaction initiale



Fig. 1 : Nécrolyse épidermique toxique 12 jours après le début d'un traitement par carbamazépine.

Informations à recueillir dans l'analyse d'une possible hypersensibilité médicamenteuse	Questions posées dans la démarche diagnostique
● Date de la réaction ● Contexte de la prescription du (des) médicament(s) ● Nom du (des) médicament(s) utilisé(s) ● Nombre de dose(s) avant puis après le début des signes ● Intervalle de temps entre la dernière dose et le début des signes ● Description la plus précise possible des signes/lésions (photos ?) ● Traitement avant et pendant la réaction ● Délai pour la résolution des signes/lésions ● Maladie sous-jacente ? ● Le(s) médicament(s) a (ont)-t-il(s) été réutilisé(s) depuis ?	● Le(s) médicament(s) est (sont)-il(s) utile(s) pour le patient ? ● Le(s) médicament a (ont)-t-il(s) une alternative d'efficacité comparable ? ● La réaction a-t-elle des critères de gravité ? ● Les examens complémentaires, <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>, sont-ils disponibles/utiles pour le diagnostic ?

Tableau I : Informations à recueillir devant une suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse.

Revue générale

et, finalement, si une exploration allergologique est nécessaire ou non, prenant en compte la pertinence et la disponibilité des examens biologiques.

Une exploration doit être envisagée si la réaction est possiblement évocatrice d'une HS, si le médicament incriminé est nécessaire, sans alternative d'efficacité comparable et n'a pas été réutilisé ultérieurement, en prenant en compte le rapport bénéfice/risque. L'exploration doit être discutée au cas par cas après une expertise allergologique si la réaction a été grave.

2. Tests *in vitro* et *in vivo*

Les tests cutanés (prick-tests, intradermoréactions, patch-tests) peuvent aider au diagnostic mais leurs performances (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) et donc leur intérêt en pratique courante varient selon la chronologie de la réaction, le type de réaction et les médicaments (**tableau II et fig. 2**). En pédiatrie, les protocoles de dilution ne sont pas toujours standardisés selon les molécules et sont le plus souvent extrapolés à partir des études chez l'adulte.

Les indications des tests *in vitro* sont limitées. Le dosage des IgE spécifiques est envisagé pour certaines molécules dans le contexte de suspicion d'HS immédiate. D'autres tests comme le test de lymphoprolifération ou celui d'activation des basophiles sont en cours de validation et leur place dans la stratégie d'exploration doit encore être discutée.

3. Test de provocation

Le dogme de la réalisation systématique de tests cutanés avant tout test de provocation fait actuellement l'objet de discussions, surtout lorsque la réaction a été non immédiate et sans critère de gravité (exanthème maculopapuleux sans gravité). Chez l'enfant suspect d'une HS aux bêta-lactamines avec une réaction bénigne, non immédiate, il est désormais

envisagé de réaliser d'emblée un test de provocation sans test *in vitro/in vivo* préalable [4, 5]. Cette stratégie simple et pratique, proposée par l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique, doit cependant encore être confirmée [4] (**fig. 2**). Pour les réactions non immédiates mais sévères, une expertise de l'allergologue est indispensable pour déterminer l'intérêt éventuel d'une exploration allergologique prenant en compte un rapport bénéfice/risque individuel (**fig. 2**).

Pour les réactions immédiates, une exploration par des tests cutanés préalables

au test de provocation orale reste habituellement réalisée, selon la nature du médicament en cause (**fig. 2**). Les modalités de réalisation des tests de provocation orale (nombre de doses et posologie du médicament administré à l'hôpital, durée d'exposition après la sortie du patient...) ne sont pas consensuelles et doivent faire l'objet de recommandations internationales. Le test de provocation orale doit être réalisé en milieu hospitalier compte tenu du risque de réaction grave.

Les indications de demande de consultation spécialisée auprès d'un allergologue

Preuves plus élevées	Preuves plus faibles
– Bêta-lactamines – Anticonvulsivants – Chlorhexidine – Héparines – Curares – Sels de platine – Produits de contraste iodés – Inhibiteurs de la pompe à protons	– Antibiotiques autres que bêta-lactamines – Anti-inflammatoires non stéroïdiens non pyrazolés – Anesthésiques locaux – Hormones – Insulines – Opioïdes

Tableau II : Niveaux de preuve pour la réalisation de tests cutanés dans les suspicions d'hypersensibilité médicamenteuse chez l'enfant.

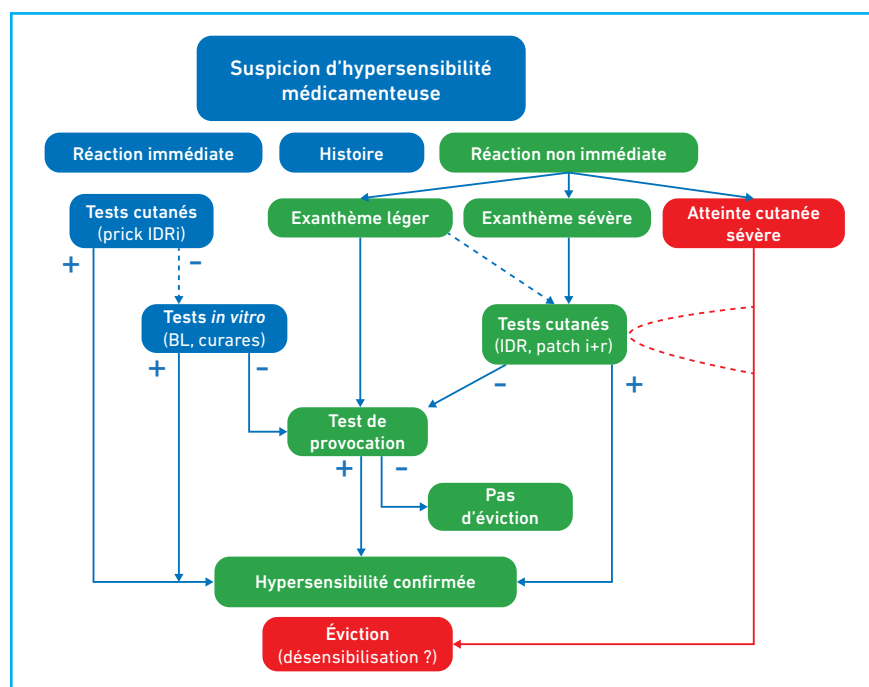


Fig. 2 : Stratégie d'exploration des hypersensibilités médicamenteuses chez l'enfant (adaptée d'après Gomes et al. [4]). IDR : intradermoréaction ; i : lecture immédiate ; r : lecture retardée ; BL : bêta-lactamines.

pour HS médicamenteuse, notamment aux antibiotiques, sont résumées dans le **tableau III** [6].

■ Préconisations

Après l'avis spécialisé de l'allergologue, des préconisations doivent être adressées au médecin et à l'enfant et sa famille précisant une conduite à tenir claire, notamment les médicaments contre-indiqués, le cas échéant, mais aussi ceux qui sont susceptibles d'être utilisés, tenant compte des résultats de l'enquête allergologique et des éventuelles explorations. Concernant les bêta-lactamines, la stratégie d'utilisation des alternatives est résumée dans la **figure 3**. Une induction de tolérance peut être envisagée par l'allergologue, selon le contexte au cas par cas, en cas d'HS à une molécule indispensable sans alternative possible (par exemple antibiotiques dans la mucoviscidose).

POINTS FORTS

- Il est indispensable de confirmer ou non une suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse afin de ne pas porter un diagnostic "d'allergie" par excès.
- Les antibiotiques et surtout les bêta-lactamines sont les principaux médicaments incriminés dans les suspicions d'hypersensibilité médicamenteuse de l'enfant.
- Les manifestations cliniques de l'hypersensibilité sont variées, bénignes à graves, de chronologie immédiate (< 1 heure après la prise du médicament) ou retardée (> 1 heure après la prise du médicament).
- L'entretien pour une suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse doit être précis et détaillé, permettant de savoir si une exploration allergologique est utile et nécessaire ou non.
- Selon le contexte, l'allergologue a recours à des explorations complémentaires (tests *in vivo* – prick-tests, intradermoréactions et patch-tests –, tests *in vitro*, test de provocation).

Indications de consultation spécialisée en allergologie pour suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse

Suspicion d'anaphylaxie médicamenteuse
Suspicion d'allergie aux anesthésiques locaux ou généraux
Suspicion de réaction allergique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens/antipyrétiques
Suspicion d'allergie aux bêta-lactamines pour les enfants
Suspicion d'allergie à un médicament d'intérêt pour l'enfant dans le contexte de besoins spécifiques selon ses antécédents
Suspicion de réactions allergiques sévères (nécrolyse épidermique toxique, DRESS et autres réactions systémiques sévères)

Tableau III : Indications de consultation spécialisée en allergologie pour suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse: le rôle du médecin généraliste et du pédiatre [6].

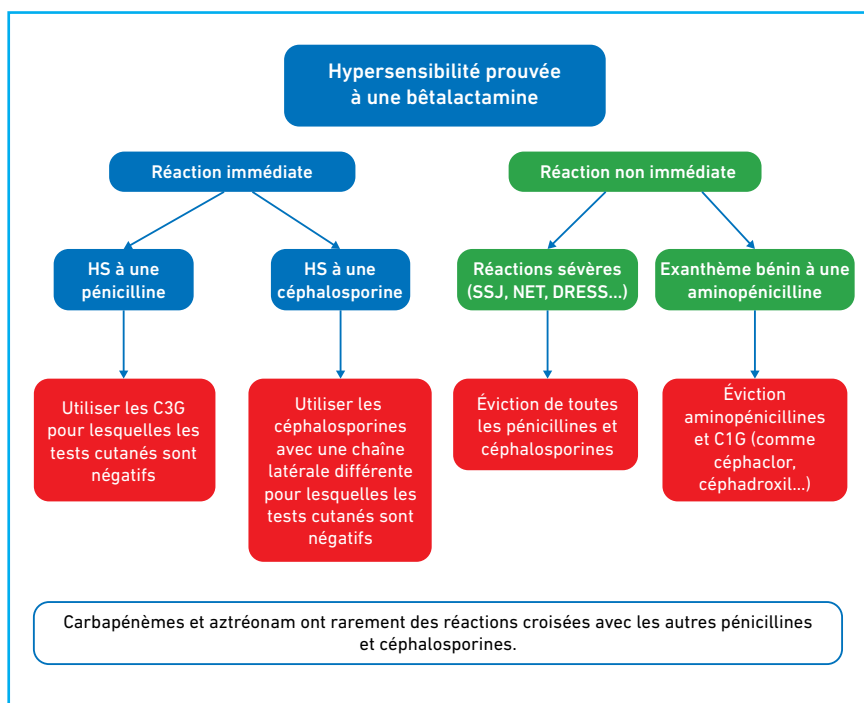


Fig. 3 : Choix des molécules alternatives en cas d'hypersensibilité aux bêta-lactamines (adapté d'après Doña et al. [6]). HS: hypersensibilité; SSJ: syndrome de Stevens-Johnson; NET: nécrolyse épidermique toxique; DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; C3G: céphalosporine de 3^e génération; C1G: céphalosporine de 1^{re} génération.

I Revues générales

Remerciements au Dr Olivier Carpentier pour l'iconographie.

BIBLIOGRAPHIE

1. IDSOE O, WANG PN. Penicillin-sensitivity reactions in Taiwan. *Bull World Health Organ*, 1958;18:323-344.
2. MACY E, CONTRERAS R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:790-796.
3. BROCKOW K, ARDERN-JONES MR, MOCKENHAUPT M *et al.* EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*, 2019;74:14-27.
4. GOMES ER, BROCKOW K, KUYUCU S *et al.* Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*, 2016;71:149-161.
5. POUESSEL G, WINTER N, LEJEUNE S *et al.* Oral challenge without skin testing in children with suspected non-severe betalactam hypersensitivity. *Pediatr Allergy Immunol*, 2019;30:488-490.
6. DOÑA I, CAUBET JC, BROCKOW K *et al.* An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy*, 2018;8:16.

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

■ Revues générales

Troubles de l'attachement chez le nourrisson : quand agir ?

RÉSUMÉ : Le nourrisson, dès et même avant sa naissance, est un être d'interactions. Ses parents lui répondent et génèrent aussi chez lui des comportements interactifs, car ils le sécurisent grâce à leur acceptation de ses comportements d'attachement (accroche corporelle à une figure *caregiver* qui prodigue soins et protection).

Cependant, les troubles de l'attachement peuvent marquer le développement et entraîner des troubles psychologiques de nature très variée tout au long de la vie. C'est pourquoi le pédiatre doit explorer la qualité des interactions parents/bébé dès le tout début de la vie, afin de repérer d'éventuels troubles de l'attachement et proposer les suivis psychologiques adéquats.



A. BÈGUE, C. JOUSSETME
Pôle universitaire, Fondation Vallée,
GENTILLY.

Le nourrisson est très tôt, dès et même avant sa naissance, un être en désir d'interaction. Ses parents lui répondent et génèrent aussi chez lui des comportements interactifs, inscrits dans la même nécessité de construction d'intersubjectivité. Cependant, les troubles de l'attachement du nourrisson peuvent marquer de leur empreinte la qualité des processus interactifs parents/enfants et entraîner de façon prolongée des troubles psychologiques de nature très variée chez l'enfant.

■ Le concept d'attachement

C'est le psychanalyste Bowlby en 1969 [1] qui s'intéresse le premier aux travaux de Harlow, éthologue des années 1950. Ce dernier a travaillé sur les singes rhésus, qu'il sépare de leur mère, et chez qui il constate des troubles importants du développement. Il va même plus loin, en montrant que les petits singes séparés de leur mère très précocement et isolés ne peuvent mettre en place secondairement de comportements interactifs, mais aussi de comportements sexuels habituels : ils n'ont pas de désir sexuel

pour l'autre et, quand les femelles sont fécondées de façon systématique, elles n'ont pas de comportement de sollicitude envers leur progéniture [2, 3].

Bowlby définit alors l'attachement comme une absolue nécessité d'acroche dans le contact corporel entre le bébé et sa mère, contact qui permet à ce dernier de vivre dans une sérénité et un calme qui l'amènent à répondre avec le maximum de ses capacités aux attaques de l'environnement tout au long de sa vie (maladie somatique, attaques ou menaces de l'extérieur, etc.). On voit ici le lien fondamental entre capacités d'adaptation, résilience et qualité attachementale.

Bowlby met en avant le caractère primaire du besoin d'attachement du bébé humain à sa mère, comme chez tous les bébés primates, ce qui l'amène à réviser les théories psychanalytiques. En même temps, il montre dans une vision évolutionniste que tout parent mammifère a des comportements qui visent à câliner son bébé, à lui prodiguer de l'attention et des preuves d'amour au travers de longs contacts

I Revues générales

corporels et de réponses de protection très importantes à la moindre mise en danger provenant du monde extérieur. Bowlby identifie alors cinq manières universelles chez les bébés humains de démontrer leur attachement, comportements qui favorisent les liens réciproques entre l'enfant et son parent : s'accrocher, sucer, pleurer, suivre et sourire.

D'autres auteurs iront plus loin, comme Fonagy [4] qui affirme que la qualité des interactions précoces permet à l'être humain de développer au mieux ses capacités à interagir de la manière la plus positive pour lui afin d'entraîner une solidarité humaine, qui seule permet de s'adapter au mieux à l'environnement complexe auquel nous avons affaire.

Plus récemment, un certain nombre de neuroscientifiques ont pu montrer, grâce aux études réalisées en imagerie fonctionnelle, que les processus d'attachement pouvaient être rattachés à certains circuits cérébraux impliqués dans la régulation des émotions, dans les interactions sociales, dans les réponses aux récompenses, dans l'établissement d'une sécurité interne face à la séparation et dans la mise en place de comportements apaisants avec établissement d'une préférence relationnelle. Les circuits impliqués sont concentrés autour de l'hypothalamus, du système limbique et paralimbique, et de certaines zones du cortex. En fait, les informations provenant du bébé dans l'interaction stimulent, chez les parents, certaines régions du cerveau impliquées dans la mise en place du contrôle de leur réponse vis-à-vis du bébé. Ces régions sont impliquées dans la mise en place de l'empathie, en lien avec des processus attentionnels complexes et une régulation émotionnelle particulière. Tous ces circuits permettent une mise en musique cohérente et efficace des réponses parentales [5].

Par ailleurs, sur un plan hormonal, l'ocytocine semble sécrétée de manière particulière au cours des comportements d'attachement et d'amour envers

les enfants, alors que la vasopressine est libérée en cas de stress pour aider à adopter les réponses les plus adaptées possibles.

On peut aussi noter que la nature des *patterns* attachementaux semble, selon de nombreuses études, se transmettre de manière intergénérationnelle [6, 7]. Cette constatation ouvre tout un pan d'études épigénétiques (mécanismes modifiant de manière réversible, transmissible, pendant les divisions cellulaires et adaptative l'expression des gènes sans en changer la nature ADN).

Caractéristiques de l'attachement

On distingue aujourd'hui classiquement 4 types d'attachements en référence à la notion de *caregiver*, qu'on préfère aujourd'hui souvent à celui de "figure d'attachement". Il s'agit de la personne qui, de façon durable, prend soin de l'enfant, écoute ses besoins physiques et psychiques et y répond de façon adaptée en s'engageant dans les interactions avec lui avec affection, que ce soit son parent (biologique ou adoptant) ou son référent si ce parent n'est plus présent (assistante maternelle, puéricultrice de crèche, enseignant, etc.).

Généralement, c'est **la mère** qui est la première figure privilégiée à laquelle l'enfant voue son attachement car c'est elle qui donne, de façon continue, le plus de soins diversifiés. Elle a noué avec son enfant une sorte de complicité corporelle quand elle l'a porté, ce qui permet des inter-relations basées sur un implicite déjà construit entre eux (signaux communs de stress et de sérénité engrangés durant la grossesse aboutissant, pour le bébé, à une certaine continuité sensorielle entre le monde intra-utérin et le monde extérieur).

En l'absence de sa mère, le bébé investit des figures alternatives (père, grands-parents, assistante maternelle,

puéricultrice, etc.) qu'il active en cas de souffrance, de danger ou d'insécurité. À noter qu'en cas de placement ou d'abandon, ce sont les éducateurs de foyer ou les adultes de la famille d'accueil qui sont investis secondairement, même si la qualité de l'attachement reste très marquée par celle des liens que l'enfant a établis durant sa première année (figures d'attachement primaires).

Les *patterns* désignant la figure d'attachement correspondent à **sa recherche**, pour s'en rapprocher physiquement de façon préférentielle, pour se sentir en sécurité, et à des **manifestations de protestation** quand on se sépare d'elle.

Les types d'attachement sont définis par les réactions de l'enfant à la *strange situation* [8] qui correspond à 5 séquences interactionnelles liées à la séparation du bébé et de son parent : le bébé est seul en présence de sa mère ; un adulte inconnu arrive et discute avec sa mère ; l'inconnu s'intéresse à l'enfant en présence de sa mère ; la mère sort et laisse l'enfant seul avec l'inconnu ; la mère revient et retrouve son bébé, l'inconnu s'en va.

1. L'attachement sécurisé

C'est le plus fréquent, il correspond à la normalité (plus de 60 % des enfants). En cas de séparation de son parent, l'enfant manifeste très clairement un stress et demande un rapprochement. Quand il le retrouve, il se rapproche physiquement de son parent en lui demandant de le rassurer. Plus tard, même si un attachement sécurisé ne garantit pas de façon absolue la santé psychique, l'enfant puis l'adulte reste généralement "confortable" dans sa vie sociale, résilient et capable de manifester de façon claire et adaptée ses émotions, quelle qu'en soit la nature. Il parvient à se faire comprendre des autres et développe des relations qui lui apportent soutien et affection.

Cette situation correspond à des réponses adaptées, empathiques et bienveillantes des parents aux besoins du

bébé, particulièrement à ses manifestations de détresse (réassurance, tendresse, consolation efficace), ce qui encourage l'enfant à développer une bonne qualité d'exploration du monde.

2. L'attachement insécure évitant

Il concerne environ 25 % des enfants qui donnent l'impression d'être très indépendants au moment de la séparation d'avec le parent : ils ne manifestent pas d'inquiétude, semblent tranquilles. Mais en fait, ils masquent derrière ce comportement un stress de la séparation qu'ils ne parviennent pas à exprimer clairement. Plus tard, ils ont tendance à s'enfermer dans un évitement des relations sociales, qui au fond les inquiètent par le risque de séparation qu'elles impliquent.

Ce type d'attachement renvoie à des parents souvent indisponibles émotionnellement, plus soucieux de leur confort que de celui de l'enfant, ce qui les rend rejetants.

3. L'attachement insécure ambivalent, résistant et l'attachement insécure désorganisé

Ils touchent à eux deux environ 15 % des enfants :

>>> L'attachement insécure ambivalent, résistant concerne des enfants qui manifestent lors des retrouvailles avec leur parent, après une séparation (qui peut se dérouler de différentes manières), une colère ou un comportement très ambivalent alors qu'ils sont en grande détresse et souhaitent être rassurés (fuir et revenir de suite, puis fuir de nouveau, etc. ; taper l'autre, lui tirer les cheveux tout en voulant se rapprocher corporellement de lui, etc.).

>>> L'attachement insécure désorganisé touche des enfants qui manifestent des comportements du même type, c'est-à-dire ambivalents, à la fois en cas de séparation et de retrouvaille,

mais aussi de stress ou même durant des interactions banales avec leur parent. Ils apparaissent contradictoires et donc très difficilement compréhensibles dans leur vie sociale.

Ce type d'attachement se développe lorsque les parents répondent avec retard ou de façon inadaptées aux demandes de l'enfant, particulièrement à ses signaux de détresse (indifférence, propos discrètement rabaissants ou agressifs, humour déplacé ou incompréhensible par l'enfant, etc.). Si les interactions et les soins sont imprévisibles dans leur qualité, voire mal prodigués (violence du geste, absence de tendresse et de plaisir à partager, etc.), et non synchrones aux demandes, l'attachement reste souvent ambivalent, résistant. S'ils sont véritablement perpétuellement décalés, confus, désadaptés et violents (par exemple par leur contradictions permanentes), l'attachement sera plutôt désorganisé. Les situations de maltraitance active ou de négligences graves peuvent aboutir à ce type d'attachement.

■ Quand intervenir ?

La construction du cerveau de l'enfant (neurogénèse, synaptogénèse et début de sélection synaptique), largement influencée par son lien au monde [9], est intense dans ses premières années de vie. Or, on sait que les troubles attachementaux représentent des facteurs de risque de développer des pathologies de différents types (somatiques, psychiques). C'est pourquoi il est particulièrement important de repérer le plus rapidement possible des troubles de l'attachement, et ce dès que les parents, mais aussi les tiers (grands-parents, crèche, assistante maternelle, école, etc.), se posent des questions.

Tout examen du bébé, puis du petit enfant, devra explorer la thématique attachementale par des questions et des mises en situation. Un soin particulier sera apporté à cette exploration dans les

situations de perte du *caregiver* (maladie, décès, séparation parentale, etc.).

>>> Entre la naissance et 3 mois, le bébé développe normalement des comportements d'appels à l'aide (comportements aversifs) que sont les cris et les pleurs, accompagnés de manifestations motrices quand il se sent en détresse. Ils ont pour but de rapprocher l'adulte sans distinction.

Il se manifeste aussi pour signaler sa présence et son besoin d'interaction agréable avec lui (comportement de signalisation) : il sourit, babille, ce qui séduit l'adulte, le fait se rapprocher, puis maintient la qualité de l'interaction en la prolongeant. Enfin, le bébé peut tenter d'activement accrocher ou attraper l'adulte (comportements actifs), comportement qui se développe de façon de plus en plus efficace avec son autonomie motrice. C'est la qualité de réponse de l'adulte qui détermine le développement rapide des deux derniers comportements et l'extinction rapide du premier, à son arrivée.

Si les interactions précoces sont de mauvaise qualité (insécurité, abandon, délaissement, inadéquation des réponses parentales, violence, négligence, etc.), cette première phase peut se prolonger. Le bébé (par exemple en cas d'examen médical) sollicite son parent par des cris de plus en plus difficiles à gérer pour lui (tableau de détresse) sans que le parent ne parvienne à le calmer : il reste tendu, voire en agitation motrice.

>>> Entre 3 et 6 mois, le bébé commence à bien différencier ses *caregivers* des personnes qu'il ne connaît pas ou moins bien. C'est généralement la mère qui parvient le mieux à calmer le bébé. Plus agile, le bébé cherche aussi à se rapprocher lui-même de ses *caregivers* qu'il regarde davantage, suis plus du regard quand ils se déplacent et à qui il sourit plus. C'est à cette période, quand les parents et les proches s'adaptent bien aux demandes du bébé, qu'on peut

Revue générale

POINTS FORTS

- Le concept d'attachement permet de relier des faits cliniques et des éléments provenant de multiples théories de façon synergique.
- L'attachement correspond à l'absolue nécessité d'accroche dans le contact corporel entre le bébé et sa mère, qui lui amène sérénité et protection.
- L'attachement le plus approprié est sécure (la majorité des bébés) : il permet d'activer au mieux les capacités d'exploration, de régulation et d'expression émotionnelle, d'adaptation et de résilience, tout au long de la vie.
- Les troubles de l'attachement sont surtout liés aux attachements insécure ambivalent/résistant ou insécure désorganisé qu'il convient de repérer dans les premiers mois de vie (plasticité cérébrale maximale), en examinant systématiquement la qualité des interactions parents/bébé au cours de la consultation pédiatrique.
- Il faut que le pédiatre reste particulièrement vigilant en cas de perte de la figure d'attachement principale (décès, séparation, etc.), de maltraitance ou de négligence.

véritablement parler de renforcement réciproque aboutissant à l'investissement définitif des figures d'attachement [5], la mère restant généralement la première.

>>> Entre 6 mois et 3 ans, la figure primaire d'attachement est maintenant établie. Il la suit préférentiellement quand elle part, et va vers elle de façon aussi préférentielle quand il en a été séparé et qu'il la retrouve. L'enfant, peu à peu, en fonction de ses acquisitions psychomotrices, gère et ajuste de mois en mois la distance acceptable avec elle, ce qui lui permet d'explorer confortablement le monde en pouvant toujours se référer à sa base de sécurité par le regard (être seul en présence de sa mère [10]), l'écoute (son de la voix un peu à distance) ou le toucher (rechercher la proximité corporelle). Ainsi, un enfant qui ne se permet pas d'explorer progressivement (inhibition) n'a pas construit un attachement sécure et il convient d'explorer plus avant la qualité des interactions qu'il développe avec ses parents.

Vers 8 mois, l'enfant développe une angoisse de l'étranger : quand il rencontre une personne qu'il ne connaît pas, il cesse d'explorer, de jouer ou de parler et rejoint son *caregiver* au plus vite. Cependant, si l'inconnu est sympathique avec l'enfant, qu'il entretient des interactions adaptées et chaleureuses, rassuré par l'encouragement de sa figure d'attachement, il pourra commencer à interagir avec lui, même s'il reste en alerte *a minima*. Il peut ainsi construire des liens en dehors de ses figures proches, ce qui est essentiel pour qu'il s'inscrive confortablement dans les relations sociales.

Enfin, dans la même période, toute séparation d'avec la figure d'attachement déclenche des manifestations **d'angoisse de séparation** par le biais de **comportements aversifs** visant à la retrouver en s'agrippant à elle. Elle seule pourra, dans un premier temps, calmer l'enfant. Cependant, après la vérification répétée de sa disponibilité et de sa capacité à rassurer, l'enfant pourra investir d'autres adultes auxquels la figure d'attachement

semble avoir délégué son pouvoir en leur confiant, de façon claire et confiante, son enfant. Si ce type d'évolution n'existe pas, il faut encore une fois se poser la question des troubles attachementaux handicapants.

Peu à peu, l'enfant apprivoise le monde qui l'entoure grâce à la marche puis aux liens sociaux qui se développent et, à 3 ans par exemple, il n'a besoin d'une proximité physique avec sa figure d'attachement que lorsqu'il se sent véritablement en danger (conflits avec d'autres, attaques, terrain totalement inconnu, situations stressantes, etc.). Par contre, il garde encore un certain temps, et ce n'est pas le signe de troubles, le besoin que sa figure d'attachement reste disponible pour lui : il n'est pas rare qu'il ait de nouveaux des comportements aversifs si elle reste trop longtemps à discuter avec des amis, sans s'intéresser à lui, ou cherche à travailler sur son ordinateur en sa présence en exigeant qu'il s'occupe seul ! Tout reste une question de temporalité : il faut que les parents puissent aider peu à peu l'enfant à accepter des moments d'indisponibilité explicitée et mesurée (d'abord brève puis possiblement plus prolongée).

Dans une consultation, il peut être très utile d'observer l'adaptation des parents aux besoins exprimés de l'enfant : sont-ils empathiques à sa détresse mais mesurés dans leur réponse ? Peuvent-ils le rassurer tout en lui donnant confiance dans les autres et dans le monde ? Par ailleurs, il est très important de bien explorer la sensibilité de l'enfant à la séparation d'avec son parent (types de réaction) et de questionner sur son comportement avec des inconnus (trop grande proximité ou au contraire perpétuelle panique).

Des séparations accompagnées et soutenues

Il est fondamental de prendre soin du lien parents/bébé-enfant lors des hospitalisations de ce dernier, et ce

Coqueluche

Comment se préparer
au prochain pic épidémiologique ?

réalités PÉDIATRIQUES
vous invite à voir ou revoir
en différé
la webconférence interactive

Modérateur, **Bertrand Delaisi**

Le germe et ses conséquences, **Nicole Guiso**

La variabilité épidémiologique et les dernières données de l'observatoire, **Robert Cohen**

Prise en charge d'un cas de coqueluche, **Hervé Haas**

Inscrivez-vous



<https://vaccins.realites-pediatriques.com>
Webconférence réservée au corps médical
Inscription obligatoire

Avec le soutien
institutionnel de **MSD**
Vaccins

Revue générale

particulièrement dans la première année de vie (réanimation néonatale, néonatalogie, pédiatrie, etc.), période sensible dans la mise en place des figures d'attachement, et en cas de pathologies entraînant des soins intrusifs (situation vécue comme dangereuse pour l'enfant). Ainsi, la possibilité d'accueillir les parents dans de bonnes conditions à l'hôpital ou en maison des parents reste essentielle pour que l'enfant, quel que soit son âge, se sente soutenu par eux, sans rupture angoissante.

Il en est de même lors de placements pour maltraitance ou négligence : même si l'attachement de l'enfant est insécure, il faut avoir en tête qu'il existe. Aussi faut-il préparer la séparation et mettre en place un système de référence d'adulte fiable et unique (ou deux personnes au plus), particulièrement chez les tout-petits, afin de ne pas aggraver la situation.

Il faut être aussi très vigilants en cas de décès précoce d'un parent, particulièrement de la mère (suite de couche, etc.), et proposer un suivi rapproché afin de dépister d'éventuels troubles attachementaux.

La qualité du comportement d'attachement influence l'adaptation et la résilience face à un traumatisme mais aussi la régulation physiologique de manière plus générale, et enfin le développement de logique impliquées dans la régulation des affects et de l'expression des émotions. Ces mécanismes jouent dès la naissance et modèlent le sujet tout au long de sa vie. Par ailleurs, l'attachement se produit même si le parent est maltraitant ou inadapté : il place alors l'enfant dans un risque de désorganisation majeure, de difficultés sociales et de sensibilité au stress, et ceci pour sa vie entière si on ne fait rien.

Il est donc extrêmement important que les troubles de l'attachement soient diagnostiqués le plus tôt possible, pour travailler avec l'enfant et ses parents au plus vite, afin de réorienter au mieux les interactions en période de plasticité cérébrale majeure. Pour le médecin, en cas de doute ou de certitude de troubles attachementaux (attachement insécure ambivalent, résistant ou insécure désorganisé, plus qu'insécure évitant), il convient de travailler avec la famille pour les amener à un suivi psychologique adéquat.

Conclusion

Ainsi, l'attachement permet aujourd'hui de relier des faits cliniques et des éléments théoriques qui jusque-là ne pouvaient l'être ou, même, étaient présentés comme contradictoires, alimentant des querelles théoriques stériles.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOWLBY J. *Attachement et perte. Vol 1. L'attachement*. Puf, le fil rouge, Paris, 1978.
2. HARLOW HF. The nature of love. *Am Psychol*, 1958;13:673-685.

3. HARLOW HF, HARLOW MK. Social deprivation in monkeys. *Sci Am*, 1962;5:136-140.
4. FONAGY P, GERGELY G, TARGET M. The parent-infant dyad and the construction or the subjective self. *J Child Psychol Psychiatry*, 2007;48:288-328.
5. GUEDENEY N, GUEDENEY A. *L'attachement : approche théorique. Du bébé à la personne âgée*. Masson, Paris, coll. les âges de la vie, 2015, 3^e édition.
6. FONAGY P, STEEL H, STELLE M. Maternal representations of attachment during pregnancy predict the organization of infant-mother attachment at one year of age. *Child Dev*, 1991;62:891-905.
7. FONAGY P, STEELE M, MORAN G *et al*. Measuring the ghost in nursery. An empirical study of relation between parents' mental representations of childhood experiences and their infants' security of attachment. *J Am Psychoanal Assoc*, 1993;41:957-989.
8. AINSWORTH MDS, BLEHAR MC, WATERS E *et al*. *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation*. Psychology Press Classic Edition, 2015.
9. JOUSSELME C. Une pédopsychiatrie clinique : entre approche psychodynamique et neuroscientifique. *Réalités Pédiatriques*, 2019;231:42-46.
10. WINNICOTT DW. *L'enfant et sa famille*. Coll. "Petite Bibliothèque", Payot, 1984.

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

■ Revues générales

Perturbateurs endocriniens : que retenir en pratique ?

RÉSUMÉ : Les perturbateurs endocriniens sont des composés naturels ou de synthèse présents dans l'environnement quotidien, capables d'interférer avec les systèmes de régulation hormonale et d'induire des effets délétères sur la santé des individus. Les anomalies du développement et de la reproduction ainsi que les cancers hormonodépendants sont les pathologies les plus connues. De nouvelles données suggèrent un rôle également dans l'apparition de troubles métaboliques, pathologies thyroïdiennes, maladies neuropsychiatriques ou neurodégénératives.

Un des challenges actuels consiste à limiter leur utilisation, en particulier dans des périodes critiques du développement (grossesse, enfants en bas âge), et à pouvoir fournir à nos patients des messages clairs et simples qu'ils peuvent mettre en pratique dans leur quotidien pour limiter les effets délétères possibles sur la santé humaine.



N. CHEVALIER

Université Nice Côte d'Azur,
Centre Hospitalier Universitaire de Nice,
Département d'Endocrinologie, Diabétologie
et Médecine de la reproduction,
Hôpital de l'Archet 2, NICE.
Université Nice Côte d'Azur, Inserm U1065,
C3M (Centre méditerranéen
de Médecine moléculaire), Équipe 5
"Cellular Basis and Signaling of
Tumor Metabolism", NICE.

La perturbation endocrinienne : de quoi parlons-nous exactement ?

Qu'on le veuille ou non, nous sommes exposés quotidiennement, de manière croissante et quasi ubiquitaire, à de nombreux produits chimiques, qu'ils soient considérés comme polluants ou non. Ce progrès "industriel", cette avancée vers la "modernité" s'accompagne néanmoins de possibles effets délétères. Depuis le début des années 1960, de nombreuses observations chez l'animal ont mis en évidence des connexions possibles entre une exposition à certains produits chimiques et la survenue d'anomalies, notamment du tractus génital, en particulier dans les régions les plus industrialisées [1, 2]. Les mêmes anomalies ont été décrites plus tard dans l'espèce humaine et le terme de perturbateur endocrinien environnemental (PEE; ou EDC pour *Endocrine Disrupting Chemicals*) a été défini à la conférence de Wingspread en juillet 1991 [1, 2].

La définition exacte du terme PEE n'est toujours pas consensuelle près de 30 ans plus tard, mais on considère globalement qu'une substance a une activité de perturbateur endocrinien quand elle est capable d'interférer avec la synthèse, le stockage, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison ou l'action d'hormones endogènes naturellement produites par l'organisme et que cette interférence a pour conséquence un effet "adverse", c'est-à-dire un effet nocif pour la santé, que ce soit à l'échelle de l'individu et/ou de sa descendance, et ce *via* un mode d'action parfaitement déterminé [3].

La liste des composés à activité de PEE ne cesse de s'allonger au quotidien et, actuellement, il n'existe pas de test de *screening* pour déterminer, *a priori* pour une substance donnée, à la fois sa qualité de PEE et ses effets potentiels sur la santé humaine. Néanmoins, on distingue plusieurs grandes familles parmi lesquelles :

I Revues générales

- les solvants industriels et leurs déchets (chlorobiphényles ou PCB ; dioxines et composés dioxine-like);
- les plastiques (comme le bisphénol A);
- les plastifiants (comme les phtalates);
- les pesticides, insecticides et fongicides (comme le dichlorodiphényltrichloro-éthane [DDT] et ses métabolites comme le méthoxychlore);
- et d'autres molécules, notamment à usage pharmacologique (hormones synthétiques comme le diéthylstilbestrol, mycotoxine comme la zéaralénone).

À ces produits s'ajoutent toutes les substances naturelles retrouvées dans l'alimentation comme additifs de l'alimentation animale, qu'il s'agisse des phytoestrogènes, des isoflavonoïdes et des lignanes notamment contenus dans le soja, la luzerne (comme la génistéine et le coumestrol)... On compte également, parmi les sources potentielles de PEE, tous les contenants et emballages plastiques, les produits cosmétiques, les surfactants, les conservateurs mais également tous les produits destinés à améliorer et/ou protéger notre environnement quotidien comme les retardateurs de flamme ou les revêtements antitaches. Les sources d'exposition sont donc diverses et peuvent varier à la fois dans le temps et dans l'espace [3].

La plupart de ces molécules vont être métabolisées par le foie *via* des enzymes de détoxification, puis conjuguées par glucuroconjugaison ou sulfoconjugaison, permettant leur élimination rénale ou entérale. Cependant, les capacités de détoxification hépatique ne sont pas illimitées (en particulier chez l'enfant) et certains produits vont donc pouvoir s'accumuler notamment dans le tissu adipeux compte tenu du caractère le plus souvent lipophile de ces molécules, expliquant ainsi que les personnes puissent être exposées de manière prolongée à ces molécules alors même qu'elles ne sont plus en contact direct avec elles. À l'inverse, d'autres molécules sont métabolisées très rapidement (comme le bisphénol A) mais, compte tenu d'une présence ubiquitaire dans l'environnement, leur exposition

devient permanente et potentiellement dangereuse [3, 4].

La France a été le 1^{er} pays européen à émettre une restriction d'utilisation du bisphénol A (BPA) en raison de son caractère potentiellement perturbateur endocrinien, en premier lieu concernant un usage professionnel (tickets d'impression thermique). En effet, cette molécule avait été élaborée initialement à la fin du XIX^e siècle en tant qu'estrogène de synthèse. Néanmoins, son activité estrogénique restait extrêmement faible et le BPA avait été supplanté par le diéthylstilbestrol à la fin des années 1930 (dont on connaît l'histoire tragique).

Le BPA a été réutilisé par l'industrie plastique en raison d'une grande capacité à polymériser de manière stable. Il a été incorporé à de nombreux objets, d'où une exposition quasi ubiquitaire de la population. Même s'il s'agit d'un composé à faible activité estrogénique, il est notamment capable de se lier à des récepteurs aux estrogènes atypiques (formes tronquées du récepteur classique ER α , récepteur GPR30 couplé aux protéines G) et ainsi responsable d'effets néfastes pour la santé humaine, qu'il s'agisse d'effets sur le tractus génital masculin et féminin, de problèmes carcinologiques potentiels (glande mammaire) ou de déterminisme de troubles métaboliques (obésité, diabète de type 2) [4, 5].

Le dossier de restriction du BPA porté par notre pays (instruction européenne selon la réglementation REACH, SVHC [*Substance of Very High Concern*]) a permis une grande médiatisation sur le thème des perturbateurs endocriniens pour laquelle la communauté française, en particulier médicale, était finalement peu alarmée jusqu'alors.

À quelles pathologies peuvent être confrontés les cliniciens ?

Actuellement, le praticien, quel que soit son mode d'exercice, peut être confronté

à de nombreuses questions sur les PEE, en particulier chez les patientes en cours de grossesse (ou souhaitant débuter une grossesse) et chez les jeunes parents. Néanmoins, l'éventail des pathologies possiblement induites par les PEE est relativement vaste et ne se limite pas à la seule période de la grossesse ou de la jeune parentalité.

1. Anomalies du développement et de la reproduction

Il s'agit des anomalies pour lesquelles la littérature est la plus riche, dont l'histoire tragique du diéthylstilbestrol. Les observations les plus représentatives sont celles du syndrome de dysgénésie testiculaire associant une non-descente testiculaire (cryptorchidie), un hypospadias, une altération de la spermatogénèse et la survenue de cancer testiculaire à l'âge adulte liée principalement à une exposition fœtale *in utero* à des doses faibles de perturbateurs endocriniens à activité estrogénique ou antiandrogénique dans une fenêtre précise de développement du testicule fœtal [6-8].

Il a été décrit également chez les filles une surincidence des pubertés précoces et du syndrome des ovaires polykystiques, avec en particulier un rôle déterminant du BPA à faibles doses dans ce dernier cas [9].

2. Cancers hormonodépendants (sein, prostate, testicule)

Ces cancers ont la caractéristique d'être estrogénodépendants avec une très faible part de cause génétique. De nombreux arguments expérimentaux et épidémiologiques ont montré un risque accru de cancer du sein chez les filles dont les mères ont été traitées par diéthylstilbestrol pendant leur grossesse, et de la même manière chez les mères les plus exposées à certains PEE et en particulier des polluants organiques persistants (dioxine, DDT et métabolites, PCB) [10].

Dans le sexe masculin, il est possible d'induire chez le rongeur des lésions précancéreuses ou de véritables cancers de la prostate chez le rat adulte s'il a été exposé à l'âge fœtal ou périnatal à des estrogéno-mimétiques comme le BPA. Par ailleurs, il a été rapporté, aux Antilles, une relation stricte entre les taux sanguins de chlordécone [11], un pesticide organochloré utilisé dans les bananeraies et persistant dans les eaux des nappes phréatiques, et la survenue de cancer de la prostate et surtout son degré d'agressivité.

Pour le cancer du testicule, il a été montré dans plusieurs études des relations entre exposition maternelle à différents PEE estrogéno-mimétiques et la survenue d'un cancer testiculaire dans la descendance masculine suggérant donc, de nouveau, une hypothèse d'exposition fœtale précoce responsable d'une susceptibilité à développer un tel cancer après la puberté [12].

3. Pathologies métaboliques (syndrome métabolique, diabète, obésité)

Les prévalences respectives du diabète et de l'obésité ont augmenté de manière exponentielle depuis les 3 dernières décennies quel que soit le continent, y compris dans les pays en voie de développement. Bien que l'étiologie exacte de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 reste méconnue, il est vraisemblable qu'il s'agisse d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux, en particulier la suralimentation et la sédentarité. Néanmoins, compte tenu de la rapidité d'évolution, il est licite de rechercher d'autres facteurs explicatifs.

David Barker avait montré au début des années 1980 que des conditions d'environnement délétère (stress, carences nutritionnelles) dans certaines périodes critiques du développement pouvaient s'exprimer dans un premier temps par une hypotrophie fœtale, puis être capables de programmer à distance, à

l'âge adulte, la survenue d'une obésité, d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique [13]. Cela a pu être reproduit chez le rongeur exposé *in utero* ou dans la période périnatale à des PEE, en particulier des polluants organiques persistants. Cela a pu également être observé après exposition périnatale au diéthylstilbestrol et au BPA et des arguments épidémiologiques ont confirmé ce lien possible dans l'espèce humaine (en particulier pour la dioxine et le BPA) [5, 14, 15].

4. Maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives

De nombreuses données suggèrent un rôle important des estrogènes et des xénoestrogènes dans la neurogénèse. Une exposition précoce à des PEE à activité estrogéno-mimétique pourrait donc avoir des conséquences néfastes sur le développement psychomoteur et être impliquée dans plusieurs pathologies dont l'autisme, et, à un âge plus avancé, la démence [3, 16].

5. Maladies thyroïdiennes

Un certain nombre de PEE sont à l'origine de perturbations de la fonction thyroïdienne. La plupart d'entre eux vont moduler de manière modérée les taux circulants de T3 et de T4, sans répercussion sur les taux circulants de TSH. Néanmoins, si ces données semblent peu inquiétantes chez l'adulte, il apparaît important de les prendre en considération dans des périodes critiques, en particulier celle de la grossesse où l'on sait que les taux de T4 doivent être maintenus dans un intervalle extrêmement réduit pour permettre un développement neurologique fœtal optimal.

Des données chez le rongeur ont par ailleurs montré une surincidence des pathologies nodulaires mais, à ce jour, il n'y a pas d'arguments formels pour une transposabilité de ces observations à l'espèce humaine [17, 18].

En pratique, quel(s) message(s) délivrer aux patients ?

Devant cette liste non exhaustive des pathologies possiblement induites par les PEE, les questions posées par les patients aux praticiens ne peuvent donc qu'être très (trop ?) nombreuses.

Les principales vont bien entendu concerner initialement la réglementation. Il faut savoir qu'à ce jour, il existe une réglementation de toutes les substances chimiques produites, que ce soit au niveau national ou au niveau européen, avec des taux d'exposition à ne pas dépasser, calculés sur la dose d'exposition la plus faible ne déterminant aucun effet chez l'animal, diminuée d'un facteur de sécurité inter-espèces et d'un facteur de sécurité complémentaire assurant globalement une dose d'exposition 100 fois inférieure à celle utilisée dans les études animales. Normalement, à ces doses, il ne devrait pas y avoir d'effets néfastes des PEE sur la population.

Néanmoins, des données récentes de la littérature rapportent justement des effets à faibles doses (courbes de toxicité dites non monotones), totalement différents de ceux qui auraient pu être observés à de plus fortes doses [19]. Il est probable que les textes réglementaires évoluent dans les années à venir pour prendre en compte ces possibles effets, comme ceux liés à l'effet cocktail (l'effet d'un PEE pris au hasard n'étant pas forcément le même que lorsqu'il est utilisé en mélange, ce qui est le cas de figure le plus courant) [20].

En pratique, il est probablement illusoire d'espérer éliminer tous les PEE de notre environnement, d'autant qu'un certain nombre d'entre eux ont probablement un apport "bénéfique" à d'autres niveaux. Néanmoins, il paraît très important de limiter l'exposition, en particulier dans des périodes à risque que sont la grossesse (en raison du passage placentaire et de la programmation fœtale) et le très

Revue générale

POINTS FORTS

- Les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sont des molécules naturelles ou chimiques capables d'interférer avec tous les composants du système endocrinien par des mécanismes multiples et avec des conséquences encore mal connues pour certaines molécules et certains systèmes.
- Les PEE regroupent de nombreuses substances, parmi lesquelles le bisphénol A, les phtalates et certaines molécules au contraire très lipophiles pouvant être accumulées dans le tissu adipeux (polluants organiques persistants comme les insecticides organochlorés ou les dioxines).
- Chez l'homme, des observations similaires à celles réalisées dans le monde animal sont en faveur d'un lien entre exposition à certains polluants et survenue, d'une part, de pathologies gonadiques et de la reproduction (hypospadias, cryptorchidie, hypofertilité, cancers hormonodépendants) et, d'autre part, un risque accru de troubles métaboliques, de pathologies thyroïdiennes et neurodégénératives.
- S'il est probablement illusoire d'éliminer tous les PEE de notre environnement, il paraît très important de limiter l'exposition dans des périodes à risque (grossesse et petite enfance avant l'âge de 3 ans), où les mécanismes de détoxification hépatique ne sont pas totalement matures (période également appelée des 1 000 premiers jours de vie).

jeune âge (avant 3 ans), où les mécanismes de détoxification hépatique ne sont pas totalement matures (période également appelée des 1 000 premiers jours de vie).

Parmi les mesures pouvant permettre de limiter simplement l'exposition aux PEE, on pourra retenir facilement :

- l'éviction du tabac, de par son caractère toxique bien connu mais également car il contient entre autres des benzopyrènes et des métaux lourds comme le cadmium ;
- éviter les boîtes de conserve et contenants recouverts de plastique renfermant du BPA ou un de ses substituts ;
- éviter de chauffer les éléments en plastique pour empêcher le relargage de molécules libres directement dans les aliments ;
- avoir une alimentation équilibrée, et si possible issue de l'agriculture biologique puisqu'il a été montré que les taux d'expo-

sition étaient plus faibles dans les populations consommant ce type de produits ;

- retirer la peau des fruits ou tout au moins les laver correctement/suffisamment ;
- éviter la surconsommation de produits cosmétiques (shampoings, déodorants, crèmes de beauté, lingettes cosmétiques...);
- éviter d'utiliser des pesticides et des insecticides ;
- éviter de repeindre la chambre du futur bébé pendant la grossesse ;
- vérifier l'état des meubles pour enfants, et en particulier qu'il n'y a pas d'écaillés de peinture ;
- éviter les contacts avec les zones les plus fortement exposées aux PEE, notamment les zones agricoles et viticoles.

Ces messages, finalement très simples et généralistes, devront bien entendu être délivrés aux patients dans un climat

d'apaisement et de réassurance que se doit d'avoir tout professionnel de santé. Le patient pourra être orienté vers des sites d'informations spécialisées, dont certains émanent d'autorités de tutelle et donc fiables dans l'information délivrée, et/ou vers des applications qui peuvent néanmoins poser le problème de la qualité d'expertise de certains produits et/ou vers des consultations dédiées de santé environnementale, qui tendent à se constituer dans des régions impliquées de manière ancienne dans la prévention des effets des PEE sur la santé humaine.

Conclusion

Bien que la participation des PEE dans la physiopathologie de nombreuses affections chroniques ne soit pas formellement démontrée, il existe des présomptions sérieuses, en particulier dans des périodes à risque, notamment celle des 1 000 premiers jours de vie (grossesse et petite enfance), ainsi que chez des patients présentant une susceptibilité génétique.

Des études longitudinales de cohortes prospectives sont bien entendu nécessaires pour confirmer une telle responsabilité : elles sont actuellement en cours de recrutement aux niveaux européen et international. La caractérisation de biomarqueurs d'exposition serait bien sûr une aide précieuse pour quantifier à la fois la durée et l'intensité de l'exposition, mais également pour reconnaître les empreintes moléculaires induites par l'exposition aux PEE et donc discerner précocement les risques auxquels ils ont exposé l'individu, aussi bien à court qu'à long terme.

En attendant ces outils, il paraît important d'informer correctement les patients, tout en ayant un dialogue de réassurance et en les orientant vers des sites spécialisés, notamment ceux de l'Anses et du ministère de la Transition écologique et solidaire (et pour les patients anglophones, les sites du registre REACH et de l'ECHA [European Chemicals Agency]).

BIBLIOGRAPHIE

1. COLBORN T, VOM SAAL FS, SOTO AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*, 1993;101:378-384.
2. VANDENBERG LN, HAUSER R, MARCUS M *et al*. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 2007;24:139-177.
3. DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON JP, GIUDICE LC *et al*. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2009;30:293-342.
4. VANDENBERG LN, MAFFINI MV, SONNENSCHIEIN C *et al*. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*, 2009;30:75-95.
5. CHEVALIER N, FENICHEL P. Bisphenol A: Targeting metabolic tissues. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015;16:299-309.
6. SKAKKEBAEK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-978.
7. BRUCKER-DAVIS F, WAGNER-MAHLER K, DELATTRE I *et al*. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod*, 2008;23:1708-1718.
8. CHEVALIER N, BRUCKER-DAVIS F, LAHLOU N *et al*. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development. *Hum Reprod*, 2015;30:447-453.
9. FENICHEL P, ROUGIER C, HIERONIMUS S *et al*. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol*, 2017;78:176-185.
10. FENICHEL P, BRUCKER-DAVIS F. [Environmental endocrine disruptors and breast cancer: new risk factors?]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008;36:969-977.
11. MULTIGNER L, NDONG JR, GIUSTI A *et al*. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010;28:3457-3462.
12. HARDELL L, BAVEL B, LINDSTROM G *et al*. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl*, 2006;29:228-234.
13. BARKER DJ. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol*, 2003;18:733-736.
14. CHEVALIER N, FENICHEL P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metabol*, 2015;41:107-115.
15. CASALS-CASAS C, DESVERGNE B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*, 2011;73:135-162.
16. SCHUG TT, BLAWAS AM, GRAY K *et al*. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. *Endocrinology*, 2015;156:1941-1951.
17. GILBERT ME, ROVET J, CHEN Z *et al*. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences. *Neurotoxicology*, 2012;33:842-852.
18. GORE AC, CHAPPELL VA, FENTON SE *et al*. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*, 2015;36:E1-E150.
19. VANDENBERG LN, COLBORN T, HAYES TB *et al*. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*, 2012;33:378-455.
20. KORTENKAMP A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect*, 2007;115 Suppl 1:98-105.

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires en tant que conférencier de la part du laboratoire SVR.

I Revues générales

Outils du diagnostic génétique : qu'avons-nous à notre disposition ?

RÉSUMÉ : La discipline de génétique médicale a été révolutionnée par l'émergence, à partir de 2008, des techniques de séquençage à haut débit. Ces techniques permettent de séquencer soit des panels de plusieurs centaines de gènes, soit la totalité des séquences codantes des 20 000 gènes du génome humain (séquençage d'exome), soit même la totalité du génome. On a ainsi découvert l'extrême diversité interindividuelle du génome humain à l'origine de la complexité de la démarche visant à identifier, parmi les milliers de variants du génome, celui ou ceux qui sont à l'origine d'une maladie génétique.

Les outils du diagnostic génétique ont deux champs d'application majeurs : les maladies dites rares dont ils permettent le diagnostic, la prévention (diagnostic prénatal) et parfois le traitement ("essais thérapeutiques"), et les cancers dont ils fixent le pronostic, assurent le théranostic (orientation du choix thérapeutique) et le suivi.



**J. STEFFANN, G. BARCIA,
S. RONDEAU, S. BACROT,
A. HAMZA, J.-P. BONNEFONT**
Fédération de génétique médicale,
Service de génétique moléculaire,
Hôpital universitaire Necker-Enfants
malades, PARIS.

Histoire de la génétique médicale

Que de chemin parcouru depuis le milieu du xx^e siècle ! Sans entrer dans les détails de la formidable épopée du diagnostic moléculaire des maladies génétiques constitutionnelles (maladies dites "rares") et somatiques (cancers...) [1], quelques dates phares sont à mettre en exergue (**fig. 1**). Au moment où les débats sur les tests génétiques ont envahi les médias, on a du mal à concevoir que la structure de l'acide désoxyribonucléique (ADN), molécule hélicoïdale double brin, a été élucidée il y a moins de 70 ans (1953) [2].

Peu de temps après, la mise en œuvre d'une technique innovante, le caryotype, a permis à une équipe française de mettre en évidence pour la première fois une anomalie génétique à l'origine d'une maladie jusqu'alors connue sous le nom de "mongolisme", à savoir l'existence d'un chromosome 21

surnuméraire (trisomie 21) [3]. S'en est suivie la description d'autres aneuploïdies (trisomies 13, 18...) mais également, au niveau infra-chromosomique, de réarrangements – délétions, insertions, inversions, translocations... – structurant ainsi la discipline de cytogénétique, volontiers désignée aujourd'hui sous le vocable de "génétique chromosomique".

Il est vite apparu que le niveau de résolution du caryotype (quelques mégabases ou millions de paires de bases) était insuffisant pour donner accès à la plupart des anomalies génétiques. Cette limitation a été surmontée grâce à l'avènement quasi simultané (1975) de 2 techniques, le *Southern blot* et le séquençage d'ADN.

Le *Southern blot* (**fig. 2**) a permis de visualiser des réarrangements de taille bien inférieure (quelques centaines de paires de bases) à celle des réarrangements détectés par caryotype, voire des micro-réarrangements (quelques paires

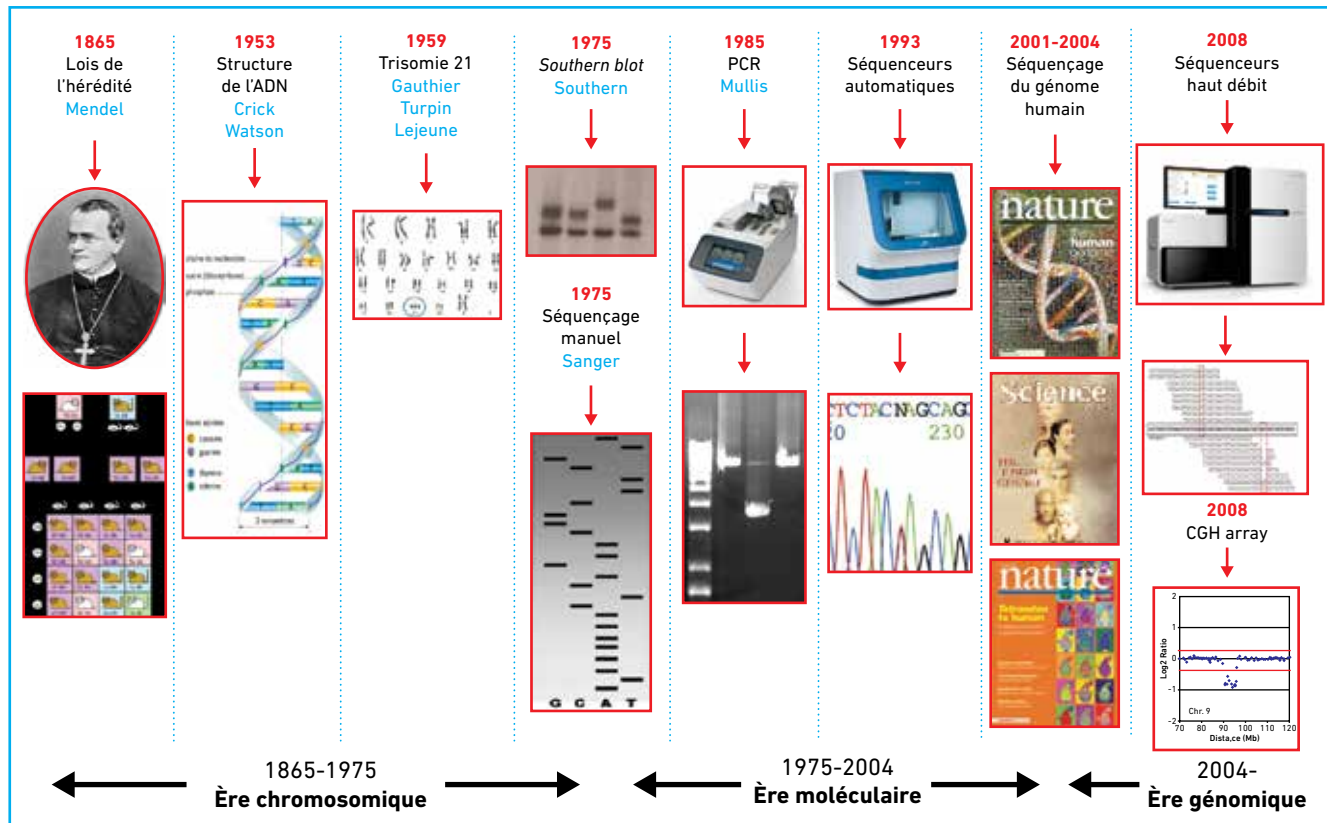


Fig. 1 : Quelques dates clés de l'histoire de la génétique médicale. CGH array : hybridation génomique comparative sur puce à ADN.

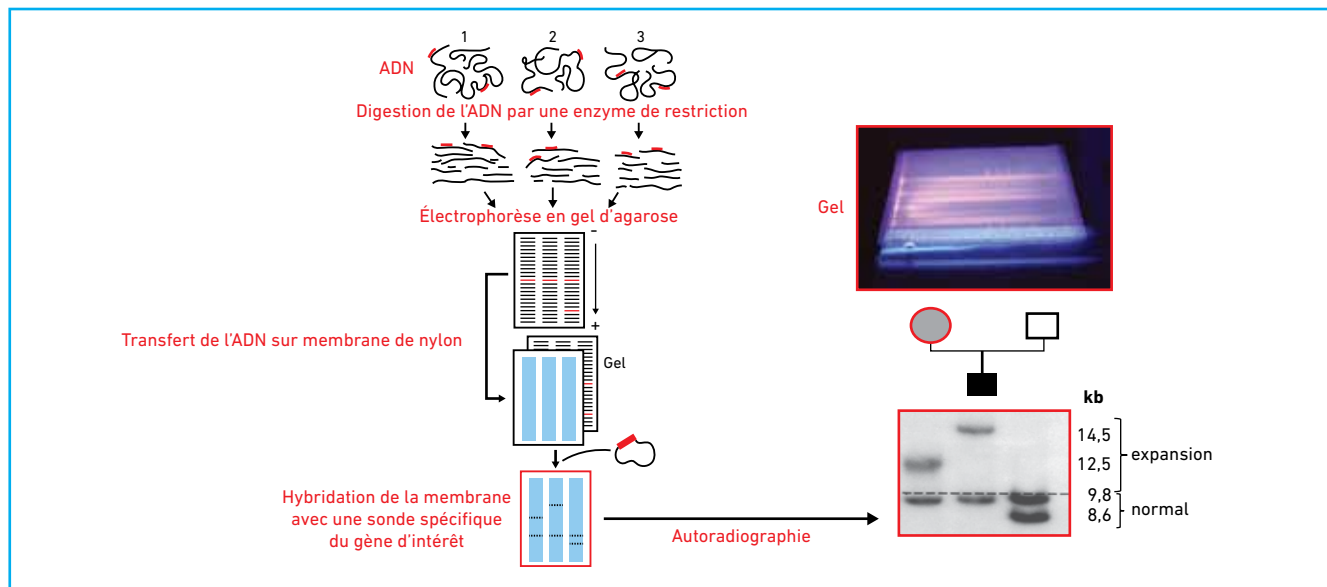


Fig. 2 : Représentation schématique de la procédure de Southern blot. Le Southern blot demeure la méthode de référence pour le diagnostic des maladies à grandes expansions de triplets instables telles que le syndrome de fragilité du chromosome X ou la maladie de Steinert. L'autoradiogramme montre l'expansion de triplets CTG du gène *DMPK* chez une femme et son fils atteints de myotonie de Steinert. Chacun des individus testés possède 2 allèles de taille différente (1 allèle maternel et 1 allèle paternel), reflète du polymorphisme (variabilité) du nombre de triplets CTG dans la population générale. La différence de taille des allèles mutés entre la mère et son fils est le reflet de l'instabilité trans-générationnelle du nombre des triplets CTG du gène *DMPK*.

Revue générale

de bases) sous réserve de disposer d'une sonde (fragment d'ADN marqué) de la région d'intérêt. À un niveau de résolution encore supérieur, le séquençage d'ADN (**fig. 3**) a permis enfin d'identifier la nature de chacune des bases nucléiques dont la succession constitue, en association avec une molécule de sucre (désoxyribose), la molécule d'ADN. Ces techniques ont rendu possible la réalisation des premiers diagnostics moléculaires de maladies génétiques constitutionnelles en période postnatale mais aussi prénatale (diagnostic prénatal ou DPN).

Un obstacle à la mise en œuvre de ces techniques était la difficulté à obtenir la

quantité d'ADN nécessaire à leur réalisation. Ce problème a été résolu grâce à la technique dite de "réaction de polymérisation en chaîne" ou PCR (1985) permettant, à partir de quelques molécules d'ADN, d'obtenir des millions de copies de la région d'ADN d'intérêt en quelques heures. Cette révolution technique a constitué le déclencheur d'un "âge d'or" (1986-2000) de la génétique moléculaire, marqué par de multiples identifications de gènes des principales maladies génétiques monogéniques (myopathie de Duchenne, mucoviscidose, amyotrophie spinale infantile, syndrome de fragilité de l'X...), fondées sur des approches dites de "liaison génétique" ou "clonage positionnel" [4].

Ces approches très lourdes, relativement artisanales et très chronophages étaient les seules utilisables lorsqu'on ignorait la nature du produit (protéine) du gène en cause, dans la mesure où la séquence du génome humain demeurait très partiellement connue. Les données produites par ces études ont rapidement pu être appliquées au diagnostic postnatal et prénatal de très nombreuses maladies génétiques, rendu plus aisé par l'évolution de la technique de séquençage, jusqu'alors manuelle, vers l'automatisation (1986).

La limitation majeure de cette technique résidait dans son incapacité à séquencer plus d'un gène à la fois, expliquant l'investissement considérable

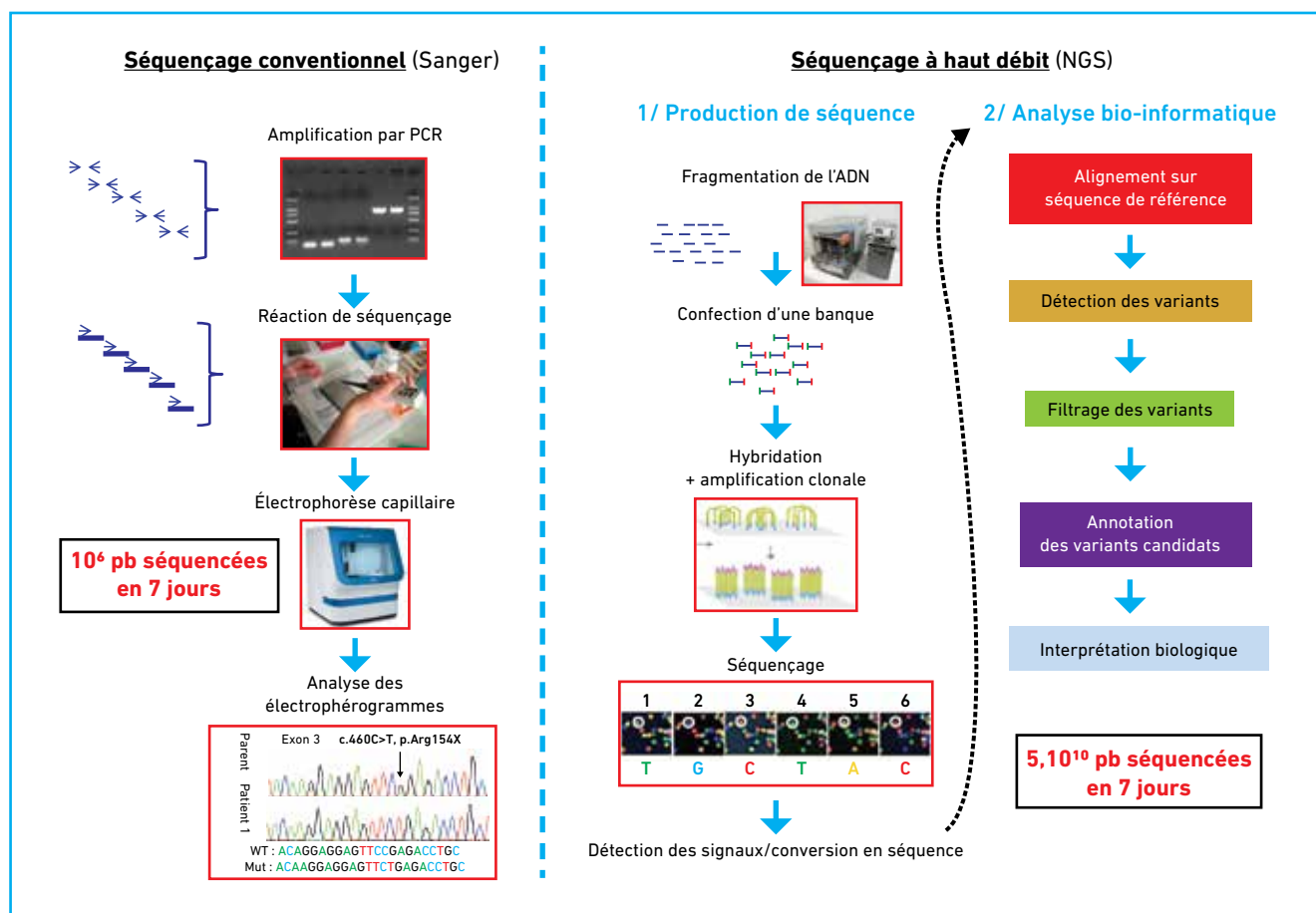


Fig. 3 : Représentation schématique des procédures du séquençage conventionnel (méthode dite de Sanger) et du séquençage à haut débit. NGS : *next generation sequencing*; pb : paires de bases. Le nombre d'étapes nécessaires à la production de séquence est beaucoup plus élevé dans le contexte d'un séquençage haut débit que dans celui d'un séquençage conventionnel. S'y ajoute une procédure complexe d'expertise informatique visant à sélectionner, parmi les multiples variants identifiés, les quelques variants dits "candidats" susceptibles de rendre compte du phénotype du patient. C'est finalement la confrontation entre cliniciens, biologistes et bio-informaticiens qui permettra (parfois...) d'identifier le gène et la (les) mutation(s) causale(s).

(plusieurs centaines de millions d'euros) nécessaire à l'obtention d'une première version de la séquence complète du génome humain en 2004 [5]. Ces données de séquence ont permis l'éclosion, à partir de 2008 aux USA, d'une nouvelle révolution technique, le séquençage haut débit ou *next generation sequencing* (NGS) (fig. 3). Cette innovation technique ouvrait la possibilité de séquencer pour un coût "raisonnable" plusieurs centaines de gènes simultanément (séquençage de panels de gènes), voire la totalité des régions codantes des quelque 20 000 gènes codant une protéine chez l'homme (séquençage d'exome entier ou *whole exome sequencing* [WES]), ou encore la totalité (régions codantes 2 % et non codantes 98 %) des 3 milliards de paires de bases du génome humain (séquençage de génome entier ou *whole genome sequencing* [WGS]) [6-7].

Ces outils ont permis d'appréhender l'extrême diversité interindividuelle du génome humain : à titre d'exemple, le consortium en charge du projet "1 000 génomes" rapportait en 2015 près de 85 millions de polymorphismes mononucléotidiques (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]) à partir des 1 000 génomes séquencés [8-9]. Cette variabilité interindividuelle du génome humain ne se limite pas aux variations également des segments d'ADN d'une taille pouvant atteindre plusieurs mégabases, dont le nombre de copies varie (de 0 à 4 le plus souvent) d'un individu à l'autre (plus de 10 000 *copy number variants* [CNV] répertoriés chez l'homme), comme a permis de le visualiser la technique dite "d'hybridation génomique comparative" ou *CGH array* (fig. 4), décrite au milieu de la décennie 2000-2010.

Ces approches de séquençage haut débit et de *CGH array*, initialement confinées au domaine de la recherche en raison de leur coût et de la complexité de leur mise en œuvre, ont progressivement été transférées au domaine du diagnostic au début des années 2010, ouvrant ainsi une nouvelle ère de la génétique humaine, l'ère génomique, fondée sur le développement des outils bioinformatiques.

Quels outils pour quels types de mutations ?

Les types de variants d'ADN les plus fréquemment rencontrés en pathologie humaine sont les mutations ponctuelles (substitution d'un nucléotide par un autre), les microréarrangements (perte – *délétion* – ou gain – *insertion* – de quelques nucléotides ou quelques dizaines de nucléotides) et les

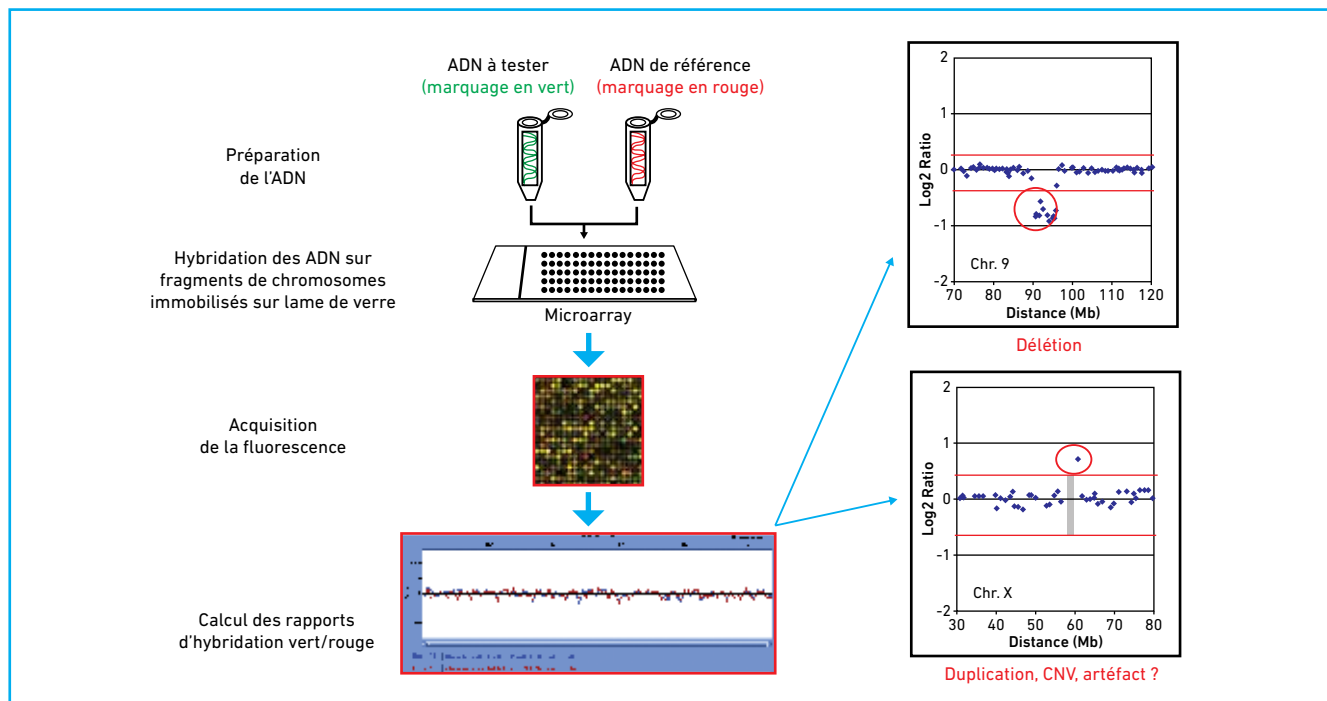


Fig. 4 : Représentation schématique de la procédure d'hybridation génomique comparative sur puce à ADN (*CGH array*). Délétion : perte d'ADN ; duplication : gain d'ADN ; CNV (*copy number variant*) : variation du nombre de copies (gain ou perte) d'une région de l'ADN testé. Le principe de la CGH est de comparer le nombre de molécules d'ADN d'un patient par rapport à celui d'un témoin. Les ADN patient/témoin entrent en compétition pour se fixer sur les séquences d'ADN de synthèse immobilisées sur une puce. Une fluorescence rouge indique qu'il y a plus d'ADN de référence que d'ADN du patient au niveau de la séquence d'ADN considérée (délétion). Une fluorescence verte indique qu'il y a plus d'ADN du patient que d'ADN de référence au niveau de la séquence d'ADN considérée (duplication ou triplification). Les signaux de fluorescence sont numérisés, quantifiés et traités par informatique pour aboutir à un idéogramme. Le pouvoir de résolution de cette technique est 50 fois supérieur à celui du caryotype conventionnel (100 kilobases vs 5 mégabases).

I Revues générales

macroréarrangements (délétions ou duplications pouvant atteindre plusieurs mégabases). Toutes ces catégories de variants de séquence sont détectables par séquençage haut débit, même si la *CGH array* demeure la méthode de référence pour la détection pangénomique des grands réarrangements (**fig. 4**). Seuls quelques types de variations de séquence beaucoup plus rares, tels que les expansions de triplets nucléotidiques (syndrome de fragilité de l’X, chorée de Huntington, dystrophie myotonique de Steinert...) (**fig. 2**) ou les mutations épigénétiques (syndromes de Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann...) échappent à ces approches et nécessitent la mise en œuvre de techniques particulières telles que *Southern blot* ou étude de méthylation de l’ADN.

Une des difficultés majeures à laquelle sont fréquemment confrontés les généticiens est d’établir avec certitude qu’un variant de séquence identifié chez un individu est effectivement responsable du phénotype qu’il présente. La réponse est parfois évidente, lorsque la consultation des bases de données de mutations humaines indique que le variant du gène candidat a précédemment été démontré comme pathogène et à l’origine d’une présentation clinique similaire à celle du patient testé.

Mais la situation est souvent plus complexe lorsque, pour un patient donné, plusieurs variations de séquence “candidates” ont été détectées dans des gènes dont la fonction est mal connue et dont aucune mutation n’a jusqu’alors été rapportée en pathologie humaine. Il est alors vraisemblable que la plupart de ces variants candidats soient des variants “neutres” (SNP, voir plus haut), c’est-à-dire sans impact sur les produits des gènes qui les portent, mais cela est bien souvent difficile à démontrer.

La meilleure approche pour ce faire est en théorie de recourir à une validation fonctionnelle consistant à étudier, à partir des cellules du patient, l’impact

éventuel de chaque variant de séquence sur la structure ou la fonction de l’ARNm ou de la protéine codés par le gène correspondant. Il s’agit en fait d’études onéreuses et chronophages qui ne sont, pour leur grande majorité, pas réalisables dans le cadre d’un laboratoire de diagnostic génétique.

Force est alors de se tourner vers les multiples logiciels de prédiction bio-informatique (validation *in silico*) qui tentent de modéliser l’impact d’un variant de séquence sur l’ARNm ou la protéine, sachant que les réponses obtenues sont souvent peu claires, voire contradictoires. On parle de variants de signification inconnue. Ces incertitudes soulignent l’importance d’une concertation entre généticiens cliniciens, généticiens biologistes, bio-informaticiens et chercheurs lors de la phase d’interprétation des résultats, afin de réduire le risque d’erreurs de diagnostic aux conséquences parfois catastrophiques.

Les nouveaux outils du diagnostic génétique : quel impact sur les laboratoires ?

L’irruption du séquençage haut débit, il n’y a guère plus de cinq ans, a entraîné de multiples bouleversements dans le paysage du diagnostic génétique. Le risque de contamination par de l’ADN exogène lors des multiples étapes de préparation des échantillons au séquençage a rendu nécessaire la création de locaux spécifiquement dédiés au NGS au sein des laboratoires. La diversification accélérée des gammes de séquenceurs a nécessité des investissements récurrents et relativement lourds, difficiles à assumer, particulièrement par les laboratoires dépendant d’établissements publics. Les techniciens et les biologistes ont dû se former à ces nouvelles techniques de séquençage longues et complexes et au maniement des outils bio-informatiques.

Surtout, un choix stratégique a dû être fait entre séquençage de panels de gènes,

orientés vers une catégorie de maladies génétiques (cancers, génodermatoses, déficits intellectuels, maladies métaboliques, maladies osseuses constitutionnelles, maladies rénales, maladies neurosensorielles...), et séquençage d’exome entier, s’adressant en théorie à la totalité des maladies génétiques [10]. Si le séquençage de panels de gènes a montré ses limites dans certaines situations avec un taux de détection de mutations peu satisfaisant (déficiences intellectuelles, anomalies du développement embryofœtal...), la mise en œuvre du séquençage d’exome entier s’est révélée hors de portée pour la plupart des laboratoires de diagnostic génétique en France, en raison du coût prohibitif de l’équipement et de l’investissement nécessaire en moyens informatiques et bio-informatiques.

De ce fait, la France a pris un retard notable en matière de séquençage du génome vis-à-vis de nombreux pays anglo-saxons et asiatiques. C’est la raison pour laquelle a été lancé en 2016 le plan national France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) [11]. Ce plan a pour objectif la création à l’horizon 2025 de 12 plateformes de séquençage à très haut débit réparties sur le territoire et dédiées aux analyses diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques dans les champs des cancers, des maladies rares et des maladies communes. Deux plateformes sont en cours de montée en charge, l’une à Paris – SeqOIA – et l’autre à Lyon – Auragen –, et se répartiront dans un premier temps les prélèvements issus des services de génétique des moitiés nord et sud de la France, avec pour mission les séquençages d’exome, de génome et d’ARN (RNA-seq) [10], les séquençages de panels de gènes demeurant l’apanage des services hospitaliers ou des laboratoires privés de génétique moléculaire.

La mise en œuvre de ces plateformes marque la transition entre une période dominée par la problématique de la production de données génomiques et une ère nouvelle, marquée par le défi de

l'interprétation de la multitude de données générées par les nouvelles techniques de séquençage.

Les nouveaux outils du diagnostic génétique : quel impact sur les patients ?

1. Diagnostic postnatal

Le passage du séquençage conventionnel au NGS a permis d'obtenir un taux de diagnostic moléculaire très supérieur pour un nombre beaucoup plus important de patients, pour certaines catégories de maladies rares qui offrent des possibilités de phénotypage fin : maladies ophtalmologiques, génodermatoses, maladies osseuses, maladies métaboliques, maladies rénales... Il s'agit là d'une véritable valeur ajoutée de la génétique moléculaire dans le champ des maladies rares, qui interrompt l'errance diagnostique et permet l'accès :

- des patients à de multiples essais thérapeutiques, rendus possibles par une meilleure compréhension de la fonction des produits des gènes mutés ;
- des familles à des procédures de prévention des récidives.

Le séquençage en panels de gènes a cependant montré ses limites dans certaines situations, avec un taux de détection de mutations ne dépassant pas 30 % (déficiences intellectuelles, anomalies du développement, maladies mitochondriales...), justifiant la mise en œuvre prochaine d'approches pangénomiques de type WES ou WGS sur les plateformes du PFMG 2025. Ces nouvelles techniques constituent un formidable outil pour l'identification à venir des gènes responsables de très nombreuses maladies rares qui demeurent inexplicables.

Un des inconvénients potentiels majeurs de ces approches pangénomiques est la détection fréquente d'événements non sollicités. On entend par là la découverte, lors d'un test réalisé pour une indication précise (cardiomyopathie,

déficience intellectuelle...), de variants de séquence affectant un ou plusieurs gènes sans rapport avec la maladie d'origine, mais susceptibles de prédisposer à une maladie génétique jusqu'alors asymptomatique. Le généticien doit-il donner cette information ? Si oui, toujours ? Ou seulement lorsque le gène en cause est responsable d'une maladie traitable (gène de prédisposition à un cancer...) ? Mais sait-on toujours prévoir les conséquences d'une mutation, même apparemment "sévère", sur l'état de santé futur du patient ? Le patient veut-il savoir ?

Ces questions animent les débats de la communauté génétique depuis des années sans qu'un consensus ne se dégage [12]. Un récent avis émanant de la Direction des affaires civiles du ministère de la Justice rappelle que, "*en l'état actuel du droit, la révélation systématique ou 'prévue' à l'avance n'est pas autorisée par les textes, sans que cela*

POINTS FORTS

- La génétique médicale a été révolutionnée par l'émergence de techniques de séquençage à haut débit qui permettent désormais de séquencer la totalité du génome humain.
- Le génome humain est caractérisé par une extraordinaire variabilité, en termes de substitutions nucléotidiques (*single nucleotide polymorphisms* ou SNP) et de grands réarrangements (*copy number variants* ou CNV).
- Le défi auquel sont confrontés les généticiens est de réussir à identifier, parmi les milliers de variants du génome, celui ou ceux qui sont à l'origine d'une maladie génétique à gène jusqu'alors inconnu.
- Les données issues du séquençage du génome ont un impact majeur sur la prise en charge des maladies rares pour le diagnostic (postnatal, prénatal, préimplantatoire et peut-être demain préconceptionnel) comme pour la thérapeutique (inclusion dans des essais cliniques).
- Les données issues du séquençage du génome ont un impact majeur sur la prise en charge de la quasi-totalité des cancers en termes de pronostic, de théranostic (orientation du choix thérapeutique) et de suivi.

ne vienne pour autant entraver la révélation, au cas par cas, de découvertes fortuites médicalement importantes, et pour lesquelles des mesures de prévention ou de soins peuvent être apportées".

2. Diagnostic présymptomatique

Certaines maladies génétiques monogéniques graves peuvent demeurer asymptomatiques pendant une longue période. La chorée de Huntington, maladie neurodégénérative grave et d'installation progressive, se transmet sur un mode dominant (1 risque sur 2 dans la descendance). La mutation, présente dès la naissance, n'entraîne de manifestations cliniques qu'entre 30 et 50 ans le plus souvent. Dans une famille avec un individu atteint, certains apparentés à risque cliniquement indemnes désirent connaître leur statut de porteur de la mutation. Dans la mesure où il n'existe actuellement aucun traitement de cette affection, l'impact psychologique d'une

Revue générale

telle information nécessite un accompagnement médical et psychologique spécifique [12].

La situation d'une anomalie héréditaire du cycle de l'urée, le déficit en ornithine carbamoyltransférase (OTC), est bien différente. Certaines mutations de ce gène sont responsables d'une forme tardive de la maladie qui se manifeste par une mort subite chez un adulte entre 20 et 50 ans, jusqu'alors en parfaite santé. Dans une famille avec un individu atteint, le dépistage de la mutation chez les apparentés entraîne la mise en place de mesures hygiéno-diététiques simples qui écartent le risque de mort subite. Dans ce cas de figure, le bénéfice d'un test pré-symptomatique est indiscutable [13].

3. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal (DPN) (fig. 5) d'une maladie génétique est proposé

dans deux situations. Il peut s'agir d'un DPN "programmé", lorsque le couple se sait à risque élevé de transmettre une maladie génétique grave et incurable avant la conception, par exemple en raison de l'émergence de cette pathologie chez un enfant précédent. La faisabilité d'un tel DPN est subordonnée à l'identification préalable de la ou des mutations à l'origine de la maladie. L'ADN fœtal est recueilli à partir d'un prélèvement de trophoblaste à 12 semaines d'aménorrhée (SA) ou de cellules amniotiques à 16 SA, avec le risque faible mais réel de fausse couche qui en découle. On peut espérer dans les années à venir que l'ADN fœtal pourra être récupéré ou au moins analysé à partir d'une prise de sang maternel pour la plupart des maladies monogéniques relevant d'un DPN, sur le modèle du dépistage de la trisomie 21 [14].

La deuxième situation est celle du DPN sur signe d'appel échographique.

La détection d'une anomalie morphologique fœtale inaugure souvent une période d'incertitude diagnostique et pronostique, avec l'impact psychologique qui en découle, dans un contexte d'urgence relative. Le défi qui s'offre aux généticiens est d'être en capacité, dans le temps de la grossesse, de séquencer les centaines de gènes potentiellement en cause et d'identifier celui dont une (des) mutation(s) est (sont) à l'origine de l'anomalie fœtale, permettant d'établir un pronostic et constituant ainsi une aide à la prise de décision vis-à-vis de la poursuite ou de l'interruption de grossesse [14].

4. Dépistage prénatal non invasif

Depuis l'arrêt du 23 juin 2009, le dépistage de la trisomie 21 (T21) fœtale chez les femmes enceintes reposait sur la combinaison de 3 paramètres, l'âge maternel, la mesure de la clarté nucale et le dosage des

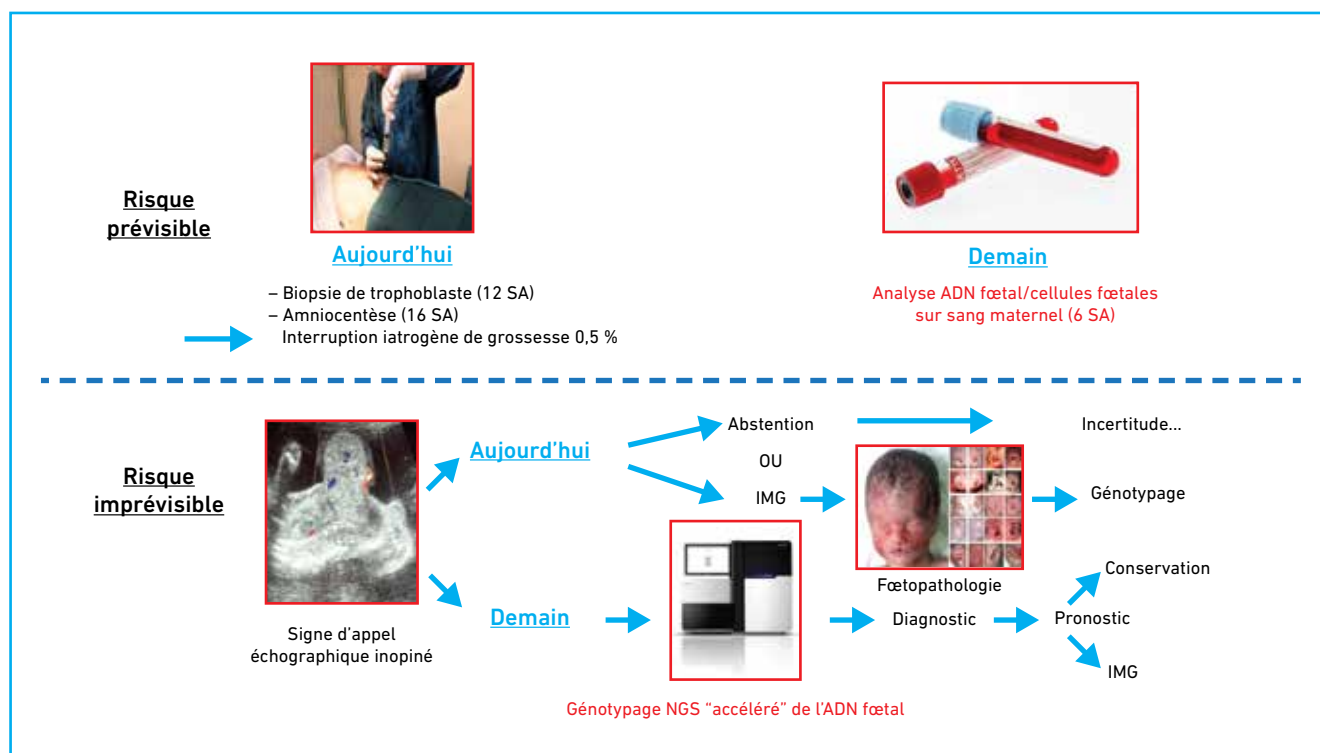


Fig. 5 : Le diagnostic prénatal (DPN) des maladies génétiques : perspectives et réalités. Risque prévisible : existence d'un antécédent familial de maladie génétique à base moléculaire identifiée préalablement à la grossesse ; risque imprévisible : survenue d'un signe d'appel échographique faisant suspecter l'existence d'une maladie génétique fœtale en l'absence d'antécédent familial ; SA : semaine d'aménorrhée ; IMG : interruption médicale de grossesse.

marqueurs sériques maternels, permettant de calculer un risque d'enfant atteint. Au-delà d'un risque de 1/250, il était indiqué de réaliser un caryotype fœtal à partir d'un prélèvement de trophoblaste ou de liquide amniotique. Il s'est avéré que la spécificité et la sensibilité du dépistage combiné était relativement faible, aboutissant à de nombreux caryotypes inutiles aussi bien qu'à des diagnostics de T21 méconnus, tandis que l'invasivité des prélèvements exposait à un risque faible mais réel de fausse couche.

La découverte de la présence d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel (5 à 10 %), couplée à l'émergence des techniques de séquençage haut débit, a permis depuis 2015 la mise en place

d'un test de dépistage prénatal non invasif (DPNI) de la T21 réalisé à partir d'une simple prise de sang maternel [15-16]. Ce test, qui s'intercale entre le dépistage combiné et le caryotype, réduit considérablement le nombre de caryotypes inutiles et de diagnostics méconnus de T21.

5. Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) (*fig. 6*) est applicable dans le même contexte que celui du DPN programmé (voir ci-dessus). Il s'agit d'une procédure extrêmement lourde, consistant à induire une multi-ovulation par adjonction hormonale, à prélever chaque ovocyte et à y injecter un spermatozoïde du conjoint, à

mettre les zygotes en culture, à prélever un blastomère (cellule embryonnaire) sur chaque embryon au stade 8 cellules, à réaliser en moins de 24 h le test génétique permettant de déterminer quels sont les embryons sains et atteints, et à réimplanter dans l'utérus de la mère un ou deux embryons sains lorsque cela est possible [17-18].

L'avantage principal par rapport au DPN est de s'affranchir de la perspective d'interruption médicale de grossesse, inhérente à la procédure du DPN. Les inconvénients majeurs sont la lourdeur du processus (le délai d'attente entre une demande de DPI et sa réalisation atteint 18 à 24 mois en France) et le taux de succès (naissance d'un enfant) qui ne dépasse

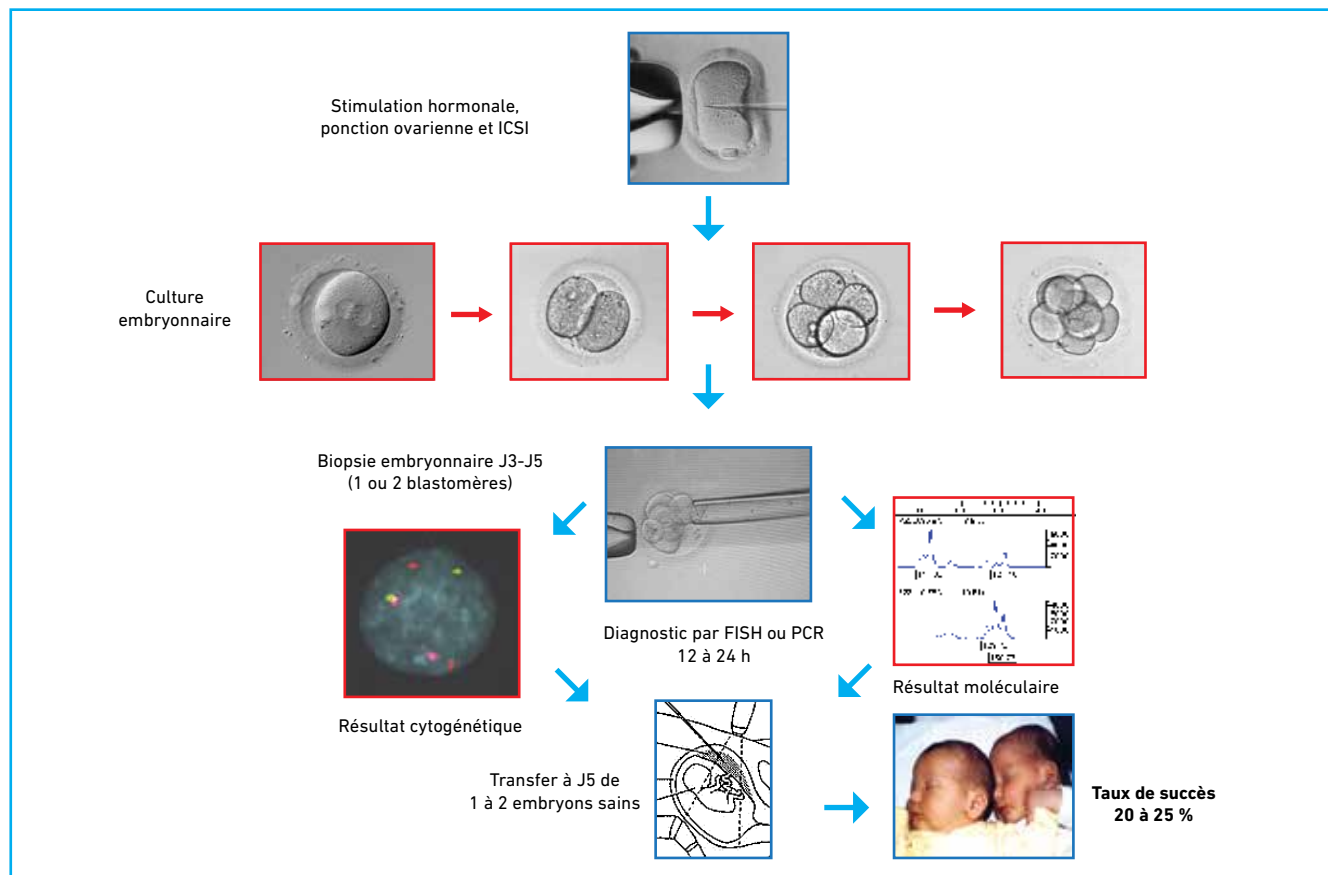


Fig. 6 : Représentation schématique de la procédure de diagnostic préimplantatoire (DPI). ICSI (*intra cytoplasmic sperm injection*): mode de fécondation *in vitro* par injection d'un spermatozoïde dans un ovocyte; blastomère: cellule d'embryon précoce; FISH (*fluorescent in situ hybridization*): hybridation *in situ* sur préparation chromosomique à l'aide d'une sonde marquée; PCR (*polymerase chain reaction*): amplification *in vitro* d'ADN par réaction de polymérisation en chaîne. Le diagnostic moléculaire est réalisé en moins de 24 h, soit par hybridation *in situ* en cas d'anomalie chromosomique (translocation par exemple), soit par étude de ségrégation de marqueurs polymorphes en cas de mutation génique.

■ Revues générales

guère 20 %. Les aléas, difficultés techniques et contraintes environnementales découlant des tests génétiques sur cellule unique ont conduit le législateur à limiter cette pratique à 5 centres hautement spécialisés (Necker-Béclère, Strasbourg, Montpellier, Nantes, Grenoble).

6. Diagnostic préconceptionnel

Aujourd'hui, le diagnostic préconceptionnel (DPC) s'effectue dans le cadre d'un conseil génétique dans les familles où il existe un cas index de maladie héréditaire monogénique (mucoviscidose par exemple). Il repose sur le dépistage des porteurs sains de mutations responsables de la maladie en cause, l'objectif étant d'identifier parmi les couples ceux qui sont à risque élevé d'avoir un enfant atteint de cette maladie.

Dans un récent avis (avis 129, septembre 2018), le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) propose que le DPC soit étendu à toutes les personnes en âge de procréer qui en feraient la demande [19]. Il ciblerait une liste restreinte de mutations considérées comme responsables de pathologies graves survenant chez l'enfant ou l'adulte jeune. La révision prochaine des lois de bioéthique prendra-t-elle en compte cette suggestion ?

7. Dépistage en population générale

Ce type de dépistage a pour but de diagnostiquer des variations géniques susceptibles d'entraîner une ou des pathologies graves chez une personne qui en fait la demande, sans qu'il n'y ait d'antécédents familiaux de cette ou ces pathologies. Ce dépistage est, aujourd'hui, interdit par la loi en France. Cette démarche semblerait pourtant pertinente si elle se focalisait sur des gènes dits "actionnables", c'est-à-dire des gènes dont une mutation est à l'origine d'une maladie grave, susceptible d'être prévenue ou mieux prise en charge lorsque la mutation a été détectée précocement (gènes de prédisposition à certains

cancers comme *BRCA1/BRCA2* pour les cancers du sein et de l'ovaire par exemple).

La disponibilité d'outils techniques performants, l'émergence de sociétés privées proposant de tels tests, voire le séquençage complet du génome sur Internet et la pression sociétale pourraient remettre en cause cette interdiction à brève échéance. L'expérience nous montre déjà que l'utilisation de ces tests en l'absence d'accompagnement médical par un généticien ou un conseiller en génétique aboutit fréquemment à de multiples questions de la part du "consommateur", bien souvent sources d'anxiété, voire de décisions inappropriées et délétères [20].

8. Théranostic

Le théranostic a pour vocation de donner aux cliniciens les moyens de mettre en place un traitement personnalisé pour chaque patient, en prédisant l'efficacité d'un traitement, voire les échappements thérapeutiques et autres effets secondaires inhérents à ces thérapies.

Ainsi, en matière de cancer ("onco-génétique"), les tests génétiques ont révolutionné la prise en charge de la quasi-totalité des cancers [21]. Avant la mise en œuvre d'un traitement, les analyses génétiques portent sur l'ADN de la tumeur qui est modifié par rapport à l'ADN des cellules normales : identifier les mutations de l'ADN tumoral (et dans certains cas les anomalies de méthylation de cet ADN, "épigénomique") permet ainsi de sélectionner l'approche thérapeutique la plus efficace en fonction du génotype tumoral (médecine dite personnalisée ou de précision). Après traitement, la recherche de mutations résiduelles au niveau d'éventuelles cellules tumorales circulant dans le sang (biopsie liquide) permet de détecter une rechute infraclinique et de proposer plus rapidement un traitement [22-23].

En matière de maladies rares, on peut citer l'exemple de l'amaurose

congénitale de Leber, une cause de cécité grave héréditaire. Parmi les multiples gènes potentiellement en cause dans cette affection, la démonstration par un test génétique de l'implication du gène *RPE65* permet actuellement d'inclure ces patients dans un essai de thérapie génique spécifique à ce gène qui devrait aboutir à la récupération d'une acuité visuelle notable [24].

■ Conclusion

Prescrire un test génétique n'est pas un geste anodin. Il impacte le patient, mais aussi bien souvent la parentèle. Un test mal prescrit ou mal interprété peut avoir des conséquences dramatiques, qui se manifestent souvent sur plusieurs générations. La prescription du test comme l'annonce des résultats doivent s'accompagner d'une prise en charge et souvent d'une proposition d'orientation vers différents spécialistes, au mieux assurées par le généticien clinicien et le conseiller en génétique.

Si les tests génétiques viennent en aide à de nombreux patients, nous ne pouvons pas tout attendre de la génétique. L'outil est certes souvent extraordinaire, mais son utilisation doit rester raisonnée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROMANA S, BONNEFONT JP, CAVAZZANA-CALVO M *et al.* *Méthodes d'étude et d'analyse du génome*. Collection Pass'Santé. Ed Elsevier, 2011.
2. WATSON JD, CRICK FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 1953;171:737-738.
3. LEJEUNE J, GAUTIER M, TURPIN R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendus Hebdomadaires Seances Acad Sci*, 1959;248:1721-1722.
4. KEREM B, ROMMENS JM, BUCHANAN JA *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, 1989;245:1073-1080.
5. Human Genome Sequencing Consortium, International. Finishing

- the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004;431:931-946.
6. NICOLAS G. État des lieux des connaissances et des outils en génomique. *Med Sci*, 2018;34:37-39.
 7. JORDAN B. Actualités du séquençage d'ADN. *Med Sci*, 2019;35:81-83.
 8. The 1000 Genomes Project Consortium *et al.* A global reference for human genetic variation. *Nature*, 2015;526:68-74.
 9. JORDAN B. Variants fréquents et rares, caractères multigéniques et héritabilité perdue. *Med Sci*, 2017;33:674-676.
 10. RÖTIG A. Séquençage d'exome et de transcriptome : des approches complémentaires pour identifier des gènes impliqués dans la survenue de maladies. *Med Sci*, 2017;33:1045-1047.
 11. DOLLFUS H. Le plan France Médecine Génomique 2025 et les maladies rares. *Med Sci*, 2018;34:39-41.
 12. BAERTSCHI B. Diagnostics génétiques. Droit de ne pas savoir ou devoir de savoir ? *Med Sci*, 2015;31:561-565.
 13. BRASSIER A, GOBIN-LIMBALLE S, ARNOUX JB *et al.* Long-term outcome in Ornithine Transcarbamylase Deficiency (OTC): a series of 90 patients. *Orphanet J Rare Dis*, 2015;10:58.
 14. HORN R. La France et la Grande-Bretagne à l'ère de la médecine génomique. Nouveaux défis éthiques en médecine de la reproduction. *Med Sci*, 2019;35:163-168.
 15. JORDAN B. Du bon usage d'un test non invasif. *Med Sci*, 2015;31:335-338.
 16. MALAN V, BUSSIÈRES L, WINER N *et al.* SAFE 21 Study Group. Effect of cell-free DNA screening vs direct invasive diagnosis on miscarriage rates in women with pregnancies at high risk of trisomy 21: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2018;320:557-565.
 17. STEFFANN J, JOUANNET P, BONNEFONT JP *et al.* Could failure in preimplantation genetic diagnosis justify editing the human embryo genome? *Cell Stem Cell*, 2018;22:481-482.
 18. BAERTSCHI B. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) à l'ère de la médecine prédictive. *Med Sci*, 2019;35:72-77.
 19. CHNEIWEISS H. Les états généraux de la bioéthique de 2018. *Med Sci*, 2018;34:107-108.
 20. ESSERMAN LJ, THOMPSON IM, REID B *et al.* Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol*, 2014;15:e234-e242.
 21. JORDAN B. Cancer : les trois époques de la médecine personnalisée. *Med Sci*, 2017;33:905-908.
 22. THIERRY AR, TANOS R. La biopsie liquide. Une voie possible pour le dépistage du cancer. *Med Sci*, 2018;34:824-832.
 23. ARAVANIS AM, LEE M, KLAUSNER RD. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA for early cancer detection. *Cell*, 2017;168:571-574.
 24. RUSSELL S, BENNETT J, WELLMAN JA *et al.* Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;390:849-860.

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

■ Analyse bibliographique

■ Procréation médicalement assistée et risque de cancer chez l'enfant

HARGREAVE M, JENSEN A, HANSEN MK *et al.* Association between fertility treatment and cancer risk in children. *JAMA*, 2019;322: 2203-2210.

Le recours à des techniques de reproduction assistée a augmenté au cours de ces 20 dernières années. Dans certains pays européens, jusqu'à 10 % des enfants naîtraient grâce à ces procédés. Il a été montré que ces enfants avaient plus de risque de prématurité, de faible poids de naissance et de malformations congénitales, en revanche, l'évaluation à long terme est peu étudiée. Il a été suggéré que des changements épigénétiques pourraient être à l'origine de cancer chez l'enfant. Le lien entre procréation médicalement assistée et cancer dans l'enfance a été rapporté dans une revue systématique récente en 2019. Cependant, les études incluses dans ce travail étaient très hétérogènes avec un nombre de patients souvent faible et les techniques d'aide à la procréation étaient peu détaillées.

Ce travail danois avait pour but d'évaluer, dans une large cohorte d'enfants nés entre 1996 et 2012, le risque de survenue de cancer en fonction des causes d'infertilité, des traitements reçus et des techniques de procréation utilisées.

Cette étude rétrospective a inclus 1 085 172 enfants nés au Danemark entre début janvier 1996 et fin décembre 2012, pour lesquels des informations étaient disponibles dans des registres. Sur une période de suivi de 1996 à 2015, le nombre de cancer avant l'âge de 20 ans était référencé. Les traitements de la fertilité reçus par les mères étaient rapportés : clomifène, gonadotrophines, analogues de l'hormone de libération de gonadotrophines, hormone chorionique gonadotrope, progestatifs et œstrogènes. De même, les techniques de reproduction assistée étaient prises en compte : fécondation *in vitro*, injection de sperme intracytoplasmique, transfert d'embryons congelés. Les enfants nés par ces techniques reproductives étaient comparés à des enfants nés de femmes fertiles.

Au cours d'un suivi moyen de 11,3 ans, 2 217 enfants ont présenté un cancer (29,2 % de leucémies, 10,9 % de lymphomes, 24,3 % de tumeurs du système nerveux central, 5,9 % de tumeurs du système nerveux sympathique et 29,7 % d'autres tumeurs). 51,1 % des enfants étaient nés d'une femme ayant eu recours à un traitement de la fertilité et 48,5 % étaient nés de femmes fertiles. L'infertilité maternelle n'était pas significativement associée à un risque de cancer chez l'enfant. De même, l'utilisation d'un traitement pour la fertilité ou non n'entraînait pas significativement plus de risque de cancer (HR : 1,03 ; IC 95 % : 0,88 à 1,20). Des résultats identiques étaient retrouvés en étudiant spécifiquement les médicaments reçus ($p = 0,04$). Enfin, le risque de cancer chez les enfants n'était pas

significativement augmenté avec l'utilisation des techniques de reproduction en général par rapport aux témoins (HR : 1,2 ; IC 95 % : 0,96 à 1,49).

En revanche, en étudiant spécifiquement ces techniques reproductives, il y avait une augmentation significative du taux de cancers chez l'enfant en cas de transfert d'embryons congelés par rapport aux enfants nés de femmes fertiles (HR : 2,43 ; IC 95 % : 1,44 à 4,11). Le taux d'incidence de cancers était de 44,4 pour 100 000 enfants dans ce sous-groupe *versus* 17,5 pour 100 000 enfants dans le groupe témoin. Les enfants nés par transfert d'embryons congelés avaient en particulier plus de leucémies (différence de taux d'incidence de 10,1 [IC 95 % : -4 à 24,2]) et de tumeurs du système nerveux sympathique (HR : 7,82 ; IC 95 % : 2,47 à 24,70).

Dans cette large cohorte d'enfants danois, le type de traitement pour la fertilité et la plupart des techniques de reproduction assistée utilisées ne sont pas associés à un risque augmenté de cancer. Seul le transfert d'embryons congelés est associé à une petite augmentation, cependant significative, de cancer dans l'enfance.

■ Fonction respiratoire des adultes nés avec un très petit poids de naissance

YANG J, KINGSFORD RA, HORWOOD J *et al.* Lung function of adults born at very low birth weight. *Pediatrics*, 2020;145:in press.

Le taux de survie des patients nés avec un très petit poids de naissance (< 1 500 g) et des grands prématurés (nés avant 32 semaines d'aménorrhée [SA]) ne cesse d'augmenter depuis la fin des années 1970 dans les pays industrialisés. La fonction respiratoire de cette population est bien étudiée dans l'enfance et à l'adolescence, en revanche, il existe peu d'études de population à l'âge adulte.

Le but de ce travail néo-zélandais était de comparer de façon prospective la fonction respiratoire d'adultes nés avec un très petit poids de naissance par rapport à des adultes nés à terme.

En 1986, 413 enfants nés avec un très petit poids de naissance ont été inclus dans une cohorte de suivi prospectif. Entre mars 2013 et octobre 2016, parmi les survivants, 226 patients alors âgés de 26 à 30 ans ont été comparés à 100 témoins nés à terme la même année n'ayant pas été hospitalisés en néonatalogie. Leur santé physique et mentale était évaluée, de même que leur développement psychique et leur insertion sociale. Pour évaluer leur fonction respiratoire, l'histoire néonatale était prise en compte ainsi que l'existence d'un

tabagisme. Leur fonction ventilatoire était évaluée par la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

En comparaison des témoins, les hommes et les femmes nés avec un très petit poids de naissance étaient significativement plus petits (–5 cm en moyenne, $p < 0,001$). 46 % déclaraient avoir déjà fumé, alors qu'ils n'étaient que 33 % dans le groupe contrôle ($p = 0,034$). Les patients nés avec un très petit poids de naissance avaient reçu des corticoïdes en anténatal dans 57 % des cas et aucun n'avait eu du surfactant, non disponible à cette époque. Par ailleurs, 32 % étaient petits pour l'âge gestationnel et 20 % répondaient au diagnostic de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). À l'âge d'évaluation, les anciens prématurés ne rapportaient significativement pas plus de crises d'asthme, mais une respiration sifflante au cours de l'année écoulée était notée dans 34,8 contre 23 % chez les contrôles ($p = 0,034$).

Sur le plan pulmonaire, un syndrome obstructif, le plus souvent modéré, était mis en évidence chez 35 % des adultes nés avec un faible poids de naissance *versus* 14 % chez les contrôles. Chez les adultes anciens prématurés, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et le ratio VEMS/capacité vitale forcée étaient significativement plus faibles par rapports aux témoins et leur volume résiduel (VR) était plus haut avec un ratio VR/capacité pulmonaire totale diminué. Leur capacité de diffusion du monoxyde de carbone était diminuée par rapport aux témoins. Ces différences persistaient

après ajustement sur le genre et l'intoxication tabagique. La sous-population de patients avec des antécédents de DBP avaient des EFR plus pathologiques que celle sans DBP.

Ce travail longitudinal avec évaluation 26 à 30 ans plus tard d'une population d'anciens enfants nés avec un très faible poids de naissance met en évidence que, bien que peu symptomatiques cliniquement, ces adultes présentent plus de syndromes obstructifs respiratoires ainsi qu'une réduction des échanges gazeux et une augmentation d'une inhomogénéité respiratoire par rapport à des adultes nés à terme. Ceux avec des antécédents de DBP sont plus à risque de présenter ces anomalies. D'autres études sont cependant nécessaires car les enfants de la période de naissance étudiée n'ont pas reçu de surfactant, ce produit étant non disponible à cette époque. Il est possible que la mise en place systématique de ce traitement ait considérablement amélioré la fonction respiratoire des patients à l'âge adulte.

J. LEMALE

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



Chronique d'une mort annoncée

Par P. Moulin

TRIBUNE

L'ANNÉE PÉDIATRIQUE 2019



BILLET DU MOIS



14 JANVIER 2020

J'aurais voulu...

J'aurais voulu, en cette fin d'année, proposer à Réalités Pédiatriques un billet qui ne soit que sérénité, étonnement émerveillés, ENFANCE. Un billet de souhaits de belles perspectives pour un métier que l'on aime, pour des relations humaines apaisées, pour des motivations retrouvées. En tous domaines.



13 DÉCEMBRE 2019

Le virtuose et l'enfant



19 NOVEMBRE 2019

L'étreinte opaisante d'un enfant qui console



7 OCTOBRE 2019

Urgences... je suppose!



28 AOÛT 2019

Les enfants, les héros et la cathédrale



21 JANVIER 2020

La grippe saisonnière, une constante insaisissable?

Comme le rappelle Santé publique France (Bulletin de la semaine 15, 2019), la réduction du fardeau lié à la grippe chaque année repose sur l'amélioration de la surveillance épidémiologique, également sur la limitation des complications graves, en cas de syndromes sévères, et sur la mise en œuvre de traitements appropriés. Le saison 2019-2020 a été marquée par sa



22 JANVIER 2020

Durée des traitements antibiotiques dans les infections pédiatriques courantes

Face à l'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, réduire leur consommation est une priorité. Bien que le bon

Dans le cadre du XI^e Symposium du CICBAA, NUTRICIA, en partenariat avec **réalités** pédiatriques, vous invite à suivre la retransmission en direct du symposium :



réalités

PÉDIATRIQUES

Avec le soutien institutionnel de MSD Vaccins

vous invite à voir ou revoir en direct la webconférence interactive



Coqueluche

Comment se préparer au prochain pic épidémiologique?

Accédez au différé

La retransmission en direct qui suivra sera disponible au temps réel



Les nouveautés 2019 en nutrition pédiatrique

www.realites-pédiatriques.com

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