

Analyse bibliographique

Exposition au lithium des eaux de boisson *in utero* et risque de troubles du spectre autistique

LIEW Z, MENG Q, YAN Q *et al.* Association between estimated geocoded residential maternal exposure to lithium in drinking water and risk for autism spectrum disorder in offspring in Denmark. *JAMA Pediatr*, 2023;e230346.

Le lithium est un oligoélément naturel présent dans l'eau potable à de faibles concentrations, du fait de sa présence dans les nappes phréatiques. D'un point de vue thérapeutique, il est également connu pour ses effets de stabilisation de l'humeur dans les troubles bipolaires et la dépression. Les mécanismes précis de son action cérébrale ne sont pas connus.

Dans les modèles animaux, le lithium module la signalisation Wnt/ β caténine importante pour le développement neurologique. Ainsi, l'exposition au lithium, *via* la consommation d'eau potable par la femme enceinte, pourrait affecter le cerveau du fœtus.

L'objectif de ce travail était d'évaluer s'il existait une association entre les troubles du spectre autistique (TSA) présentés par les enfants, et l'exposition au lithium des mères pendant la grossesse.

Il s'agissait d'une étude cas-témoin nationale réalisée au Danemark comparant des enfants sains avec d'autres présentant un TSA, nés entre 2000 et 2013, enregistrés dans le registre des naissances, appariés dans un rapport 1:5 selon l'année de naissance et le sexe. Les données étaient analysées entre mars 2021 et novembre 2022. Les adresses résidentielles maternelles étaient géolocalisées pendant la grossesse, les concentrations de lithium dans l'eau étaient définies par 151 mesures dans toutes les régions du Danemark et s'échelonnaient de 0,6 à 30,7 μ g/L. Les TSA étaient définis selon la classification internationale des maladies. L'exposition au lithium était mesurée en écart interquartile en tenant compte des facteurs socioéconomiques familiaux et de la pollution de l'air ambiant. Les enfants étaient comparés selon les années de naissance, le sexe et l'urbanisation.

Au total, 8842 enfants (79,3 % de garçons) avec un TSA ont été inclus et 43 864 témoins (79,2 % de garçons). Les TSA étaient quatre fois plus fréquents chez les garçons que chez les filles. Chaque augmentation d'écart interquartile de l'exposition maternelle estimée à une source de lithium dans l'eau potable était associée à une probabilité plus élevée de TSA chez la descendance (OR 1,23 ; IC95 % : 1,17-1,29) après ajustement sur les covariables. Les expositions au lithium dans les 2^e et 3^e quartiles, allant de 7,36 et 16,8 μ g/L, étaient associées à une probabilité de 24 % à 26 % plus élevée de TSA. Dans le quartile le plus élevé avec des taux de lithium dans l'eau potable > 16,8 μ g/L, on retrouvait une association avec un TSA de 46 %

plus élevée par rapport au quartile le plus bas comme référence (< 7,4 μ g/L), soit un OR ajusté de 1,46 (IC 95 % : 1,35-1,59). Les associations entre l'exposition maternelle estimée au lithium dans l'eau et un TSA chez l'enfant étaient faiblement plus élevées pour les familles vivant dans des zones urbaines (aOR 1,28 ; IC95 % : 1,18-1,38) que pour les familles vivant dans des zones rurales (aOR 1,14 ; IC95 % : 1,07-1,22).

Cette étude nationale danoise cas-témoins met en évidence que l'exposition maternelle estimée au lithium *via* l'eau potable pendant la grossesse était associée à un risque de TSA chez l'enfant. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'effet du lithium dans cette pathologie.

Valeur additionnelle de l'IRM cérébrale à 3 mois pour prédire le développement neurologique des enfants nés dans un contexte d'anoxie prénatale

PARMENTIER C, LEQUIN MH, ALDERLIESTEN T *et al.* Additional value of 3-month cranial MRI in infants with neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *J Pediatr*, 2023;113402.

L'encéphalopathie néonatale due à une asphyxie périnatale est associée à des taux de décès et de handicaps importants. L'IRM cérébrale précoce avant une semaine de vie est réalisée pour évaluer les lésions cérébrales et essayer de définir un pronostic. Quand des lésions sont observées, l'IRM est refaite vers 3 mois pour voir les dommages résiduels, elle est aussi importante pour évaluer les effets de l'hypothermie thérapeutique.

L'objectif de ce travail était de décrire l'évolution des lésions cérébrales néonatales, de développer un score d'étendue des lésions sur l'IRM à 3 mois et d'établir une relation entre ces lésions et le développement neurologique à 18-24 mois et à 5,5 ans.

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective réalisée aux Pays-Bas chez des enfants nés après 36 SA entre septembre 2003 et avril 2020 dans un contexte d'asphyxie périnatale avec encéphalopathie ayant eu une IRM réalisée avant 2 semaines de vie et répétée 2 à 4 mois après la naissance. La première IRM caractérisait les lésions de normales, minimales à sévères subtotaux. La 2^e IRM établissait un score mis en place par des néonatalogues et radiologues ; un sous-score évaluait la matière blanche (MB) et le cortex avec étude de l'élargissement des espaces extracérébraux de la fissure interhémisphérique, l'élargissement des ventricules et un retard de myélinisation de la capsule interne, l'épaisseur du corps calleux, des lésions hémorragiques, des anomalies de signaux. Le sous-score de matière grise profonde (MG) évaluait

les lésions des noyaux gris centraux, du thalamus et l'élargissement du 3^e ventricule et un sous-score du cervelet évaluait l'atrophie du vermis et des hémisphères.

Le score était établi par trois médecins, en aveugle, ne connaissant pas l'état clinique des enfants.

L'évaluation du développement neurologique était réalisée à 18-24 mois avec l'échelle de Bayley, les atteintes recherchées étaient une encéphalopathie, une épilepsie, une déficience visuelle ou auditive, un retard du développement. Une évaluation identique était réalisée à l'âge de 5,5 ans avec des échelles spécifiques.

Sur les 63 enfants inclus, 23 (37 %) ont eu une évolution défavorable à 18-24 mois. Sur l'IRM néonatale, 36 nouveau-nés avaient une atteinte de la MB prédominante, dont 34 avec une atteinte de la MG mineure; à l'âge de 3 mois, 17 avaient une atrophie de la MB, 3 avaient une atrophie thalamique, 22 une atrophie des corps mamillaires et 12 un élargissement du 3^e ventricule. Une atteinte prédominante de la MG profonde était observée chez 19 enfants sur l'IRM précoce. À 3 mois, 11 avaient toujours une atteinte de la MG profonde, le plus souvent une atrophie.

Le groupe de nourrissons avec une évolution défavorable avait une aire de MG plus petite et une épaisseur de la corne frontale plus large sur l'IRM de 3 mois. L'augmentation de l'épaisseur du cerveau et des aires de MG étaient plus faible entre la naissance et 3 mois dans le groupe défavorable.

Dans les analyses univariées, les scores totaux, de MB et de MG étaient associés à une évolution défavorable à 18-24 mois.

En régression logistique, les sous-scores d'évaluation à 3 mois de la MB et la MG montraient qu'ils étaient associés à un pronostic défavorable avec respectivement un OR de 1,1 (IC95 % : 1-1,3) et de 1,5 (IC95 % : 1,2-2). Sur la période néonatale, seul le sous-score de MG était associé à un pronostic défavorable (OR 1,4; IC95 % : 1,2-1,6). Les sous-scores d'évaluation de la MG et MB à 3 mois avaient une meilleure spécificité et une valeur prédictive positive plus élevée (0,88 vs 0,83) mais une sensibilité et une valeur prédictive négative plus faibles (0,83 vs 0,84) que l'IRM néonatale.

44 enfants ont atteint l'âge de 5,5 ans : 11 avaient un développement normal, 31 une évolution défavorable. Parmi ceux-ci, 14 étaient jugés normaux à 18-24 mois, la plupart avait une atteinte de la MB néonatale.

Cette étude montre que les anomalies de la MG sur l'IRM à 3 mois, déjà retrouvées sur l'IRM néonatale, étaient associées à un développement défavorable de l'enfant à 18-24 mois. L'IRM à 3 mois est intéressante pour évaluer l'effet d'un traitement neuroprotecteur mais son utilité en pratique clinique, en plus de l'IRM néonatale pour le pronostic, apparaît limitée.



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